Aus der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie
und Parodontologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Schulte
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

VERÄNDERUNG DER TOXIZITÄTSGRENZEN DURCH KOMBINATION VON ULTRACAIN® D-S FORTE UND TETRACAIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

BERNADETTE HUNSICKER-BURGHARTSWIESER
GEB. GLAS
aus Homburg/Saar

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0016

Aus der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie
und Parodontologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Schulte
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

VERÄNDERUNG DER TOXIZITÄTSGRENZEN DURCH KOMBINATION VON ULTRACAIN® D-S FORTE UND TETRACAIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

BERNADETTE HUNSICKER-BURGHARTSWIESER
GEB. GLAS
aus Homburg/Saar

1985

Dekan: Professor Dr. H.D. Waller
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Wörner
2. Berichterstatter: Frau Professor Dr.Dr.U.Breyer-Pfaff

Meinen beiden Söhnen gewidmet

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. H. Wörner
für die Überlassung des Themas und
für die hilfreiche Unterstützung
bei Durchführung der Versuche;

Herrn Prof. Dr. Arnold,
durch dessen freundliche Vermittlung die Tierversuche im Anatomischen Institut Tübingen durchgeführt werden konnten;

der Fa. Hoechst
für die statistische Auswertung
der Versuche, namentlich Herrn
Dr. Wegener und Herrn Dipl. Math.
Lüdecke.

Literaturverzeichnis

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	LITERATURÜBERSICHT	2
2.1.	Lokalanästhesie	2
2.2.	Allgemeiner Aufbau der Lokalanästhetika Wirkungsmechanismus	2
2.3.	Kombination mit Vasokonstringentien	3
2.4.	Zwischenfälle	5
3.	PROBLEMSTELLUNG	8
4.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	13
4.1.	Material	13
4.1.1.	Mäuse, Mäusehaltung	13
4.1.2.	Spritzen, Kanülen	13
4.1.3.	Lokalanästhetika	14
4.2.	Methoden	16
4.2.1.	Versuchsdurchführung	16
4.2.2.	Injektionsmethoden	17
4.2.3.	Auswertung der Versuchsergebnisse	19
4.2.3.1.	Bestimmung des Zentralwertes nach B. BEHRENS	20
4.2.3.2.	Methode nach G. KÄRBER	20
4.2.3.3.	Probit-Analyse nach FINNEY	21
5.	VERSUCHE UND ERGEBNISSE	22
5.1.	Abgrenzung der anzuwendenden Dosis	22
5.1.1.	Tetracain 0,5 % - intraperitoneale Injektion	22
5.1.2.	Tetracain 20 % - sublinguales Aufträufeln	22
5.1.3.	Tetracain 20 % - submucöse Injektion	24
5.2.	Bestimmung der LD_{50}	25
5.2.1.	Ultracain® D-S forte - intraperitoneale Injektion	25
5.2.2.	Tetracain 0,5 % - intraperitoneale Injektion	34
5.2.3.	Tetracain 20 % - submucöse Injektion in der Mundhöhle	42
5.3.	Toxizitätssteigerung durch Tetracain	50

Seite

5.3.1. Beeinflussung der LD_{50} von Ultracain® D-S forte durch vorherige Gabe von Tetracain 51

5.3.2. Beeinflussung der 0 %-Letalitätsdosis von Ultracain® D-S forte durch vorherige Gabe von Tetracain 52

5.3.3. Beeinflussung der 0 %-Letalitätsdosis von Ultracain® D-S forte durch 25 % der Einzelmaximaldosis von Tetracain 53

5.4. Additivitätsanalyse 53

6. DISKUSSION 60

7. ZUSAMMENFASSUNG 65

8. LITERATURVERZEICHNIS 67

9. ANHANG 78

10. LEBENSLAUF 80

1. EINLEITUNG

In wenig anderen Disziplinen hat der Schmerz und vor allen Dingen die Furcht vor dem Schmerz eine so große Bedeutung wie in der Zahnheilkunde. Dies gilt sowohl für die Behandlungsmaßnahmen selbst, wie auch für die durchzuführende Lokalanästhesie (30). Diese starke psychische Alteration der Patienten bewirkt eine Umstellung der Atmung und des Kreislaufes; es kommt zu mehr Zwischenfällen bei der Lokalanästhesie. Die Beseitigung der Furcht ist also eine wichtige Vorbereitung zur lokalen Schmerzausschaltung.

SCHULTE (48) hat in seiner Untersuchung "Schmerz, Angst und Anästhesie in der Sicht des Patienten" festgestellt, daß 62 % seiner Befragten den Einstich der Spritze als besonders störend empfinden.

Zur Ausschaltung des Einstichschmerzes besteht die Möglichkeit der vorherigen Applikation eines Oberflächenanästhetikums.

Zu der Frage, wie sich diese Oberflächenanästhesie auf die Toxizität des Lokalanästhetikums auswirkt, gibt es bisher keine gesicherten Aussagen. Es ist durchaus zu erwarten, daß die Oberflächenanästhesie mit einem Anästhetikum, das wesentlich toxischer ist als das zu injizierende, zu einer Toxizitätssteigerung führt. So vermutet KRÜGER (28), daß sich die Wirkungen linear addieren. Durch wenige Sprühstöße mit dem Oberflächenanästhetikum soll eine Herabsetzung der Toleranzgrenze für die Infiltrationsanästhesie auftreten.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, wie sich die Toxizität des Lokalanästhetikums Ultracain® D-S forte bei vorheriger Applikation des Oberflächenanästhetikums Tetracain verändert.

Gleichzeitig untersucht BURGHARTSWIESER (6) die Toxizitätssteigerung des Lokalanästhetikums Neo-Lidocaton® forte 3 % durch die vorherige Applikation des Oberflächenanästhetikums Tetracain.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Lokalanästhesie

Unter Lokalanästhesie ist eine an umschriebener morphologischer Stelle erfolgende reversible Blockade der Leitfähigkeit sensibler Nerven zu verstehen (27). Im klinischen Gebrauch sind solche Substanzen, die ausschließlich zeitlich begrenzte Funktionsänderungen bewirken.

Die Techniken der Lokalanästhesie sind grundsätzlich zu unterteilen in Oberflächenanästhesie und die verschiedenen Arten der Injektionsanästhesie, nämlich Infiltrationsanästhesie und Leitungsanästhesie.

Nach FRENKEL (13) verschwinden nach einer Lokalanästhesie die Empfindungen in folgender Reihenfolge: Schmerz, Temperaturempfindung, Berührung, Druck.

2.2. Allgemeiner Aufbau der Lokalanästhetika, Wirkungsmechanismus

Die Mehrzahl der handelsüblichen Lokalanästhetika ist nach folgendem Strukturschema aufgebaut: Ein lipophiler aromatischer oder heterozyklischer Rest ist über eine Zwischengruppe mit einer hydrophilen Aminogruppe verbunden. Das analgetisch wirksame Strukturelement ist die Zwischenkette. Die Art der Bindung in der Zwischenkette bildet die Einteilung der Lokalanästhetika. Danach wird unterschieden zwischen Lokalanästhetika des Säureester- und des Säureamidtyps. Alle Lokalanästhetika sind schwache Basen, die in den handelsüblichen Lösungen als Salze vorliegen, welche sich beim physiologischen pH-Wert zum Teil in freie Basen umwandeln.

Wirkort der Lokalanästhetika ist die Nervenmembran. Nur die undissoziierte Form des Lokalanästhetikums kann die Nervenscheide penetrieren. Danach steigt aufgrund des sauren Milieus in der Nervenzelle der Anteil der ionisierten Moleküle, die für die Blockade der Nervenleitung verantwortlich sind, wie RITCHIE und Mitarbeiter (40) nachweisen konnten. Die Lokalanästhetika hemmen die Bildung des Aktionspotentials, indem sie den Einstrom von Na^+-Ionen blockieren. Für den molekularen Mechanismus dieser Reaktion gibt es eine Reihe von Wirkhypothesen (1, 13, 22, 31, 34).

Der Toxizitätsgrad der lokalanästhetisch wirkenden Substanzen wird allgemein in Relation zur toxischen Wirkung des Procains (Novocain®) angegeben, wobei man diese gleich 1 setzt.

So ist Tetracain (Pantocain®) 10 x und Articain (Ultracain®) 1,5 x toxischer als Procain.

2.3. Kombination mit Vasokonstringentien

Die Wirkung eines Lokalanästhetikums im Gewebe hängt von seiner Konzentration ab. Das in das Weichgewebe infiltrierte gelöste Lokalanästhetikum verteilt sich durch Diffusion in die Umgebung. Es dringt in die kleinen Gefäße der Endstrombahn ein und wird von da in den allgemeinen Kreislauf abtransportiert (43). Der Zusatz von Vasokonstringentien bietet dabei folgende Vorteile (42):

1. Durch Konstriktion der Gefäße des anästhesierten Bereiches wird der Blutfluß gedrosselt. Der längere Kontakt des Anästhetikums mit dem Nervengewebe gewährleistet eine längere Wirkungsdauer.
2. Durch den verzögerten Abtransport wird verhindert, daß rasch größere Mengen des Lokalanästhetikums in den allgemeinen Kreislauf gelangen. Dadurch wird die Toxizität vermindert.

3. Durch diesen verzögerten Übertritt von Lokalanästhetika in den Kreislauf können Nebenwirkungen auf das Myokard und das ZNS vermieden bzw. vermindert werden.

Bei intravenöser Applikation wird die Giftigkeit aller Lokalanästhetika durch das Vasokonstringens gesteigert.

Die klassischen Vasokonstringentien sind Adrenalin und Noradrenalin, Hormone des Nebennierenmarkes.

Bei Anwendung von Adrenalin als Vasokonstringens in Verbindung mit Lokalanästhetika ist folgendes zu beachten:

1. Nebenwirkungen auf die Herz-Kreislauf-Funktion (Kollaps)
2. Nebenwirkungen auf den Stoffwechsel (Hyperglykämie bei Diabetes mellitus, Schilddrüsenschwellung bei M. Basedow)
3. Reaktive Hyperämie (evtl. Nachblutungen)

Noradrenalin bewirkt wie Adrenalin eine Erhöhung des Blutdruckes. Es wird behauptet, daß durch die gleichzeitig auftretende Bradykardie und Reduktion des Minutenvolumens die Herzarbeit ökonomischer ist. Die lokale, gefäßverengende Wirkung des Noradrenalins ist nur etwa halb so intensiv wie die des Adrenalins.

Wegen der zentralen kreislaufbelastenden Effekte von Adrenalin und Noradrenalin hat man in den letzten Jahren neue lokal wirkende Vasokonstringentien zu finden versucht. Die gefäßaktiven Hormone der Hypophyse, bzw. die synthetischen Derivate wie Vasopressin und POR 8 Sandoz, zeigen eine ausreichende periphere Gefäßkonstriktion ohne wesentliche zentrale Wirkung. Eine allgemeine Verbreitung in der Zahnheilkunde haben sie bisher nicht gefunden.

2.4. Zwischenfälle

Trotz ständiger Verbesserungen der Lokalanästhetika, der Kombination mit vasokonstriktorischen Zusätzen und der Injektionstechniken führt die Lokalanästhesie häufig zu Zwischenfällen, die aber in der überwiegenden Mehrzahl verhältnismäßig gutartig sind. Nach Art des Zwischenfalles können folgende Gruppen unterschieden werden (58):

1. Die Anästhesieversager.
   Sie treten selten auf und sind meist durch entzündliche Prozesse bedingt.

2. Örtliche Zwischenfälle. Anästhesiefolgen und -schäden.
   Dazu gehören Sensibilitätsstörungen, die infolge der mechanischen Berührung des Nervenstammes zurückbleiben, aber auch motorische Lähmungen, insbesondere des Nervus fazialis. Gelegentlich ist unmittelbar nach der Injektion eine polygonal scharf begrenzte, blasse anämische Zone im Gesichtsbereich zu beobachten, die ohne Therapie wieder verschwindet. Besonders am harten Gaumen treten immer wieder Ulzerationen und Nekrosen im Applikationsbereich auf. Häufigste örtliche Komplikation ist die Kieferklemme nach Leitungsanästhesie am Foramen mandibulare. Sie kann Symptom einer harmlosen Hämatombildung, aber auch einer Spritzeninfektion sein.
   BRACHMANN (4) und GRÄF (15) fordern zur Vermeidung einer Spritzeninfektion die Desinfektion der Einstichstelle, die am einfachsten und wirkungsvollsten mit der Verwendung von 1-2 Sprühstößen Gingicain® auf die Einstichstelle erreicht wird.
   Ein besonders schwerwiegender Zwischenfall ist der Kanülenbruch oder das Verschlucken oder Aspirieren einer abgesprungenen Kanüle.

3. Allgemeine Zwischenfälle.
   98 % aller ernstlichen Störungen bei der Lokalanästhesie sind auf toxische Reaktionen zurückzuführen (29).
   Lokalanästhetika passieren die Blut-Hirnschranke und kön-

nen dosisabhängig zunächst zu einer Erregungssymptomatik und anschließend unter Umständen zu einer Depressionssymptomatik führen.

Die Erregungsphase ist charakterisiert durch Angstzustände, Unruhe, Delirium, tonisch-klonische Krämpfe. Die Atemfrequenz steigt, das Gesicht ist meist kräftig gerötet, der Puls beschleunigt. Dieser Zustand hält bis zu 20 Minuten an und klingt dann langsam ab. Aus dieser Erregungsphase kann sich die bedrohliche Lähmungsphase entwickeln. Die Lähmungsphase ist charakterisiert durch eine zunehmende Bewußtseinstrübung bis zum Bewußtseinsverlust sowie durch eine Depression vegetativer Zentren mit Blutdruckabfall und Atemdepression bis zum Atemstillstand.

Eine massive Überdosierung des Lokalanästhetikums durch schnelle zufällige intravenöse Injektion oder rasche Resorption über die Schleimhäute kann ohne Erregungsphase direkt zur Lähmungsphase führen.

Neben den toxischen Allgemeinreaktionen können durch das Lokalanästhetikum auch allergische Erscheinungen hervorgerufen werden. Eine allergische Sofortreaktion zeichnet sich dadurch aus, daß es zu einer ungewöhnlichen Schwellung des Unterhautfettgewebes mit Lidödem, in schwersten Fällen mit Epiglottisödem, kommt. Häufig kommt es jedoch nur zu leichten Reaktionen mit Ausbildung eines allergischen Exanthemes.

Weitere mögliche allgemeine Zwischenfälle sind noch der tetaniforme Anfall, die Schilddrüsenschwellung, der Angina-Pectoris-Anfall und die Apoplexie.

Nach FINSTERER (12) treten milde Zeichen einer Intoxikation mit einer Häufigkeit von 3 - 10 % in der zahnärztlichen Lokalanästhesie auf.

In einer Umfrage (48) bejahten sogar 14 % der Patienten die Frage nach allgemeinen Zwischenfällen, die im Zusammenhang mit einer Lokalanästhesie aufgetreten waren. Eine Differenzierung nach Art und Schwere der Zwischenfälle erfolgte dabei nicht.

Bei einer Untersuchung des Lokalanästhetikums Ultracain® (58) mit 1 : 100 000 Adrenalin lag die Häufigkeit der beobachteten Nebenwirkungen bei nur 2,1 %, während bei Ultracain® mit 1 : 25 000 Noradrenalin in 18 % der Fälle Nebenwirkungen auftraten. Die Zwischenfallsrate durch Noradrenalin war jedoch geschlechtsgebunden, d.h. sie war nur bei Frauen erhöht.

Die Letalität der Lokalanästhesie soll Schätzungen zufolge bei 1 : 100 000 liegen (24).

In der Bundesrepublik Deutschland soll es im gesamten medizinischen Bereich jährlich zu etwa 88 Todesfällen nach Lokalanästhesie kommen (17).

3. PROBLEMSTELLUNG

Die psychische Ausgangslage des Patienten spielt bei Zwischenfällen im Zusammenhang mit der Lokalanästhesie eine bedeutende Rolle. Zur Beseitigung oder Verminderung der Angst gibt es verschiedene Hilfsmittel. Schon das erklärende Gespräch des Behandlers mit dem Patienten kann hilfreich sein. Genügt dies allein nicht, besteht die Möglichkeit der Prämedikation. Die Veränderung der Toxizität verschiedener Lokalanästhetika durch Prämedikation mit Valium wurde von RUNTE (42), SIEGEL (51) und WÜNSCHE (61) untersucht. Ein weiteres Hilfsmittel ist die Vermeidung des Einstichschmerzes durch ein Oberflächenanästhetikum.

Die vorherige Applikation eines Oberflächenanästhetikums dient aber nicht nur der Beseitigung des Einstichschmerzes, sondern auch der Vermeidung einer Stichkanalinfektion. GRÄF (15) hat in seinen Untersuchungen festgestellt, daß sowohl bei der terminalen Infiltrationsanästhesie als auch bei der Mandibularanästhesie mit einer Keimverschleppung ins Gewebe von durchschnittlich 750 bzw. 1650 Keimen pro Einstich zu rechnen ist. In weiteren Untersuchungen konnte er nachweisen, daß 1-2 Sprühstöße Gingicain®-Spray die ideale Lösung zur Desinfektion der Einstichstelle darstellt, da es auch eine Reihe von chemischen Desinfektionsmitteln enthält. Die Keimbeladung der Kanülenspitze erfuhr bei der Infiltrationsanästhesie eine Reduktion um 97 %, bei der Mandibularanästhesie in der Fovea retromolaris um 94,3 %. Durch die Anwendung des Gingicain®-Sprays ist auf einfachste Weise sowohl ein schmerzloser wie auch praktisch "keimfreier" Einstich zu erzielen.

Wer sich nun zur Verwendung eines Oberflächenanästhetikums als vorbereitende Maßnahme für die Infiltrations- oder Leitungsanästhesie entschieden hat, muß sich darüber im klaren sein, daß dies Einfluß auf die Toxizität des Lokalanästhetikums haben kann. In seinem Referat "Dosierungsprobleme bei

der Lokalanästhesie in der zahnärztlichen Praxis" schreibt KRÜGER (28), daß in die Dosisberechnung des Lokalanästhetikums ein zur Oberflächenanästhesie verwandtes Anästhetikum einzubeziehen ist, weil sich die toxischen Wirkungen addieren.

In der vorliegenden Arbeit soll in einer tierexperimentellen Studie an der Maus untersucht werden, wie sich die Toxizität des Lokalanästhetikums Ultracain® D-S forte bei vorheriger Applikation des Oberflächenanästhetikums Tetracain ändert.

Ultracain® ist ein häufig verwendetes Anästhetikum mit hoher Eiweißbindung und vergleichsweise geringer Toxizität. Es wird in einer gegenüber den herkömmlichen Lokalanästhetika erhöhten Konzentration von 4 % verwendet.

Toxizität und Verträglichkeit von Ultracain® wurden untersucht von BAEDER und Mitarbeiter (2), MUSCHAWECK und RIPPEL (35) sowie SONNABEND und MASCHINSKY (53). Anwendung und anästhetische Wirkung wurden in tierexperimentellen und klinischen Studien untersucht von EBERL (8), EEROLD (10), FERGER (11), HOFER (19), NIEDERDELLMANN und Mitarbeiter (37), RENG (39), SCHNEIDER (44), SCHOBEL (45), SCHOLL (47), SCHULZE-HUSMANN (49), SITZMANN und LINDORF (52), VOY (56) sowie WÖRNER und MAYER (59).

Wenn auch immer wieder auf die großen Schwierigkeiten aufmerksam gemacht wird, die Prüfungsbedingungen und Untersuchungsmethoden zu vereinheitlichen, so kommen doch eine Reihe gemeinsamer Merkmale zutage. Bezogen auf die Anwendung in der Zahnheilkunde fallen auf:

1. die sehr gute anästhetische Wirkung;
2. eine kurze Latenzzeit (durchschnittlich 2 Minuten);
3. ein gegenüber den herkömmlichen Anästhetika erhöhtes Knochenpenetrationsvermögen: für komplikationslose Zangenextraktionen im Oberkiefer kann auf die palatinale Injektion in den meisten Fällen verzichtet werden; für die Kinderzahnheilkunde entfällt der palatinale Einstich;

im Unterkiefer läßt sich der zweite Prämolar häufig nur in terminaler Anästhesie extrahieren;

4. eine lange Verweildauer trotz geringem Vasokonstringentienzusatz;

5. auch bei der verwendeten, gegenüber den herkömmlichen Lokalanästhetika erhöhten Konzentration von 4 % keine lokalen Gewebsirritationen.

Utracain® wird zur Terminal- und Leitungsanästhesie verwendet. Es besitzt nur eine schwache oberflächenanästhetische Wirkung.

Die Biotransformation der Lokalanästhetika des Amidtyps findet vorwiegend in der Leber statt. Die Exkretion erfolgt überwiegend über die Niere, zum größten Teil in Form von Metaboliten und meist nur zu einem kleinen Prozentsatz in unveränderter Form (22).

MUSCHAWECK und RIPPEL (35), BAEDER und Mitarbeiter (2) kamen in tierexperimentellen Toxizitätsuntersuchungen mit Ultracain® zu folgenden Ergebnissen:

Untersucher	Applikationsart	LD_{50}	Tierart
MUSCHAWECK und RIPPEL	i.v.	37 mg/kg	Maus
BAEDER und Mitarbeiter	i.v.	20 mg/kg	Ratte, Hund, Kaninchen

Tabelle 1. Zusammenstellung früherer Toxizitätsuntersuchungen von Ultracain® im Tierversuch

Tetracain (Pantocain®) wurde bereits 1930 in der Zahnheilkunde eingeführt. 1931 kam HEDDERGOTT (16) zu dem Ergebnis, daß Tetracain für die Oberflächenanästhesie ein ausgezeichnetes Ersatzmittel für Kokain darstellt.

Aufgrund seiner hohen Toxizität sollte es nur als Oberflächenanästhetikum verwendet werden.

Tetracain ist enthalten in Topocain®- und Gingicain®-Spray. Anwendung und anästhetische Wirkung untersuchten BERNHARDT (3), DUNKER (7), EBERT (9), MAYER und HUND (33). Sie stellten fest, daß Tetracain alle Forderungen, die an ein zahnärztliches Oberflächenanästhetikum gestellt werden, erfüllt. Diese sind:

1. leichte, einfache Applikation des Anästhetikums;

2. ausreichende Tiefenanästhesie;

3. keinen lästigen Geschmack oder Brennen;

4. relativ schnelles Abklingen der anästhetischen Wirkung.

Nach DAB 6 beträgt die Maximaldosis für Tetracain 20 mg. Lokalanästhetika vom Estertyp werden in der Blutbahn durch die Cholinesterase des Plasmas gespalten. Die Spaltprodukte sind anästhetisch unwirksam und in der entstehenden Konzentration nicht toxisch. Bei Tetracain ist die Hydrolyserate gering, worauf seine hohe Toxizität z.T. zurückzuführen ist (5), denn bei fehlender oder stark herabgeminderter Abbaugeschwindigkeit eines Lokalanästhetikums ist die Gefahr einer Kumulation gegeben (20). Tetracain sollte nicht ohne Adrenalinzusatz verwendet werden. LAUBENDER (30) stellte fest, daß der Adrenalinzusatz die Giftigkeit des Tetracains um die Hälfte senkt.

Als Richtwerte für unsere Versuche verwendeten wir vorliegende Toxizitätsuntersuchungen.

Untersucher	Applikations-art	LD_{50}	Tierart
HEDDERGOTT (17)	i.v.	6-10 mg/kg	Kaninchen
HOLLER (22)	i.v.	9,5 mg/kg	Mäuse
FUSSGÄNGER und SCHAUMANN (14)	i.v.	8,6 mg/kg	Mäuse
KEIL und VIETEN (25)	i.v.	9,5 mg/kg	Mäuse
HOLLER (22)	s.c.	42 mg/kg	Mäuse
KEIL und RADEMACHER (24)	s.c.	42 mg/kg	Mäuse
HENN (18)	s.c.	50 mg/kg	Kaninchen

Tabelle 2. Zusammenstellung früherer Toxizitätsuntersuchungen von Tetracain im Tierversuch

4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

4.1. Material

4.1.1. Mäuse, Mäusehaltung

Für unsere Versuche wählten wir NMRI-Mäuse aus einem Stamm des "Navel Medical Research Institut", USA. Diese haben sich seit 1947 als Versuchstiere bewährt. Gezüchtet wurden die Mäuse von der Süddeutschen Versuchstierfarm GmbH & Co. KG in Tuttlingen. Der Versand erfolgte mit der Deutschen Bundesbahn in Spezial-Einwegkartons.

Es handelte sich um geschlechtsreife weibliche und männliche Mäuse. Ihr Gewicht lag zwischen 28 und 34 g.

Untergebracht wurden die Mäuse in Versuchstierkäfigen nach SPIEGEL und GÖNNERT, wie sie THER (55) beschreibt. Der Käfig besteht aus durchsichtigem Kunststoff. Die Form gestattet Aufhängung nach dem Schubladenprinzip. Der Drahtdeckel weist Vertiefungen für Futter und Trinkgefäß auf. Das Trinkgefäß ist eine Flasche, in deren abgerundetem Deckel sich ein kleines Loch befindet. Als Futter verwendeten wir pelletiertes Fertigfutter der Firma Altromin R. und M. 1324.

4.1.2. Spritzen, Kanülen

Als Spritzen wurden Mikroliterspritzen der Firma Hamilton Deutschland GmbH in Darmstadt verwendet.

Es waren dies zwei Microliter®-Spritzen der Serie 700 mit einem Gesamtvolumen von 10 bzw. 250 Mikroliter, jeweils mit abschraubbarer Kanüle und Volumendosiervorrichtung. Für beide Spritzen verwendeten wir Standardkanülen mit einer Länge von 51 mm, einem Außendurchmesser von 0,47 mm, einem Innen-

durchmesser von 0,11 mm und dem Spitzentyp 17°. Weiterhin benutzten wir von der Firma Hamilton zwei Microliter® - Spritzen der Serie 7000 mit einem Gesamtvolumen von 1,0 bzw. 5,0 Mikroliter, jeweils mit verschraubter Kanüle und Kolbenführung. Bei diesen Spritzen ist das Gesamtvolumen in der Kanüle enthalten, so daß bei komplett eingeschobenem Kolben absolut Totvolumenfreiheit besteht. Für die 1,0 Mikrolitерspritze verwendeten wir eine Kanüle der Länge 70 mm, einem Außendurchmesser von 51 mm, einem Innendurchmesser von 0,15 mm und dem Schliff 17°. Die 5,0 Mikrolitерspritze benutzten wir mit einer Kanüle von 70 mm Länge, einem Außendurchmesser von 0,66 mm, einem Innendurchmesser von 0,33 mm und dem Schliff 90°.

Zur intraperitonealen Injektion von Tetracain nahmen wir sterile 1 ml Recordspritzen-Primo mit Kanülen Nr. 17.

4.1.3. Lokalanästhetika

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Anästhetika untersucht:

1. Ultracain® D-S forte

Die chemische Bezeichnung für Ultracain® lautet: 4-Methyl-3-(2 prophylamino-proprionamido)-thiophen-2-carbonsäure-methylester-hydrochlorid, die chemische Kurzbezeichnung nach WHO: Articain.

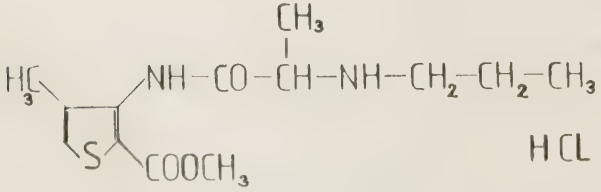


Abb. 1. Strukturformel von Ultracain®

Ultracain® ist ein Lokalanästhetikum vom Typ der Säureamide. Als erstes Lokalanästhetikum dieser Gruppe enthält es einen Thiophenring als lipophilen Anteil.

Ultracain® ist erhältlich als Ultracain® D-S forte und als Ultracain® D-S. 1 ml Ultracain® D-S forte enthält 40 mg Articain und 0,012 mg Adrenalin-hydrochlorid. Ultracain® D-S enthält bei gleicher Articainmenge nur die Hälfte des Adrenalinzusatzes. Beide Zubereitungen enthalten als Konservans 1 mg p-Hydroxybenzoesäuremethylester pro ml.

Ultracain® wurde in der vorliegenden Arbeit als 4 %ige Lösung mit dem Vasokonstringenszusatz Adrenalin 1 : 100 000 verwendet, nämlich Ultracain® D-S forte.

Wir entnahmen die Injektionslösung den üblichen 2 ml Ampullen.

2. Tetracain (Pantocain®)

Tetracain ist ein Lokalanästhetikum vom Typ der Säureester. Seine chemische Bezeichnung lautet: p-Butylaminobenzoyl-dimethylaminoäthanol.

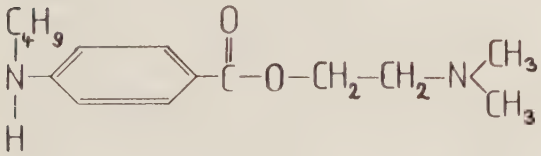


Abb. 2. Strukturformel von Tetracain

4.2. Methoden

4.2.1. Versuchsdurchführung

Die Untersuchungen wurden vom Regierungspräsidium Tübingen mit Schreiben vom 15. April 1982 genehmigt (Az 37-9552).

Die Versuchsdurchführung erfolgte im Tierstall und den Laboratorien des Anatomischen Institutes der Universität Tübingen. Der Tierstall ist ein vollklimatisierter Raum, in dem sich im Zwölf-Stunden-Rhythmus das Licht ein- und ausschaltet.

Nach ihrer Ankunft wurden je 10 Mäuse für eine Gewöhnungszeit von 24 Stunden in einen großen Käfig gesetzt. Auf den Käfigen wurde Ankunftstag, Ankunftszeit und Geschlecht der Mäuse vermerkt. Weibliche und männliche Tiere wurden immer getrennt aufbewahrt.

Nach Ablauf der Eingewöhnungszeit wurden die Tiere auf einer Mikrowaage gewogen, injiziert und zur Beobachtung in einen Einzelkäfig gesetzt. Tiere, die starben, wurden sofort entfernt. Reagierten die Mäuse mit Krämpfen, beobachteten und notierten wir uns ihre Reaktionen bis zum Beginn der Ruhephase. Tiere, die keine Reaktion zeigten, blieben auch etwa 15 Minuten in Einzelkäfigen. Danach wurde die Gruppe der Mäuse, denen die gleiche Dosis verabreicht worden war, wieder zusammen in einen Käfig gesetzt. Danach wurden noch vier weitere Kontrollen durchgeführt:

2. Kontrolle nach 12 Stunden,
3. Kontrolle nach 24 Stunden,
4. Kontrolle nach 36 Stunden,
5. Kontrolle nach 48 Stunden.

Mit einer einzigen Ausnahme stellte sich jedoch heraus, daß alle Tiere, die starben, schon in der ersten Beobachtungsperiode erfaßt wurden, so daß sich in den vier nachfolgenden Kontrollen das Ergebnis nicht mehr änderte.

Frühestens nach 48 Stunden wurden die überlebenden Mäuse eingeschläfert. Jedes Tier wurde nur einmal verwendet.

Um eventuelle tageszeitliche Schwankungen auszugleichen, wurden die Versuche gleichmäßig aufgeteilt.

4.2.2. Injektionsmethoden

Für unsere Versuche erstrebten wir eine möglichst praxisnahe Versuchsanordnung. Die bei Kleintieren bewährte intraperitoneale Injektion erschien uns nur zur Applikation des Lokalanästhetikums Ultracain® D-S forte sinnvoll. Problematisch war die vorherige Applikation des Oberflächenanästhetikums Tetracain. Da sich das Aufsprühen des Anästhetikums als nicht durchführbar erwies, weil die Mäuse das Anästhetikum schluckten, entschieden wir uns für die submucöse Injektion ins Vestibulum.

Die intraperitoneale Injektion wurde durchgeführt wie von THER (55) beschrieben. Dabei muß darauf geachtet werden, daß das Tier mit dem Kopf nach unten lagert, da in dieser Haltung die Baucheingeweide in den oberen Teil der Bauchhöhle fallen und beim Einstechen weniger die Gefahr besteht, die Eingeweide zu verletzen.

Für die submucöse Injektion in die Mundhöhle hatten wir keine Vorlage, so daß wir eine eigene Technik finden mußten. Dazu waren zwei Personen nötig. Eine Person faßte mit Daumen und Zeigefinger der linken Hand die Maus im Nacken und hielt mit Ringfinger und kleinem Finger der gleichen Hand ihren Schwanz fest. Mit der rechten Hand wurde mit Hilfe einer chirurgischen Pinzette die Wange der Maus zur Seite gezogen (Abb. 3).

Die zweite Person führte nun die Spritze in die Schleimhaut des Vestibulums ein.Die Kanülenöffnung wurde unter Sicht eingeschoben, damit kontrolliert werden konnte, ob die Kanüle weit genug in die Schleimhaut eingeführt ist. Die Ka-

nülenöffnung muß dabei ganz in der Mundschleimhaut gelegen sein, um ein Herauslaufen der Injektionslösung beim Einspritzen zu vermeiden (Abb. 4).

Abb. 3

Abb. 4

Nach einiger Übung stellte sich uns diese Injektionsart als eine sichere, reproduzierbare Methode dar, bei der allerdings nur sehr kleine Mengen injiziert werden können, so daß man sich hochkonzentrierter Lösungen bedienen muß. Wir ließen uns von der Universitätsapotheke Tübingen eine 20 %ige Tetracainlösung herstellen.

Zur Festlegung der Injektionsmengen legten wir Dosierungstabellen an, die nach folgender Gleichung errechnet wurden:

$$\text{Injektionsmenge (ml)} = \frac{\text{Gewicht (kg) x Dosis (mg/kg)}}{\text{Gehalt der Lösung (mg/ml)}}$$

4.2.3. Auswertung der Versuchsergebnisse

Als Vergleichsgröße zogen wir in unserer Untersuchung die LD_{50} heran. Die LD_{50} dient als pharmakologisch-toxikologische Kenngröße der akuten Vergiftung. Die LD_{50} ist diejenige Dosis, bei der 50 % der Tiere sterben und 50 % der Tiere überleben. Die LD_{50} wird deshalb für die mathematische Auswertung von Versuchsergebnissen gewählt, weil die Berechnung einer LD_{100} bzw. einer LD_0 nicht in gleicher Weise möglich ist (55).

Für die Ermittlung der LD_{50} stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Die Bestimmung des Zentralwertes nach B. BEHRENS dient einer groben Eingrenzung des LD_{50}-Wertes. Mit der LD_{50}-Bestimmung nach G. KÄRBER wurde die LD_{50} in erster Näherung relativ sicher bestimmt. Die genaue LD_{50}-Bestimmung sowie deren Standardabweichungen erfolgte mit Hilfe der Probit-Analyse nach FINNEY.

4.2.3.1. Bestimmung des Zentralwertes nach B. BEHRENS

Der Vorteil dieser Methode besteht darin, daß einzelne stark abweichende Versuchswerte das Ergebnis nicht unverhältnismäßig beeinflussen.

Als Zentralwert bezeichnet man den Punkt, von dem aus gesehen die Anzahl der positiven und negativen Abweichungen dieselbe ist. Die Bestimmung des Zentralwertes, der der LD_{50} entspricht, geschieht derart, daß einzelne Tiergruppen verschiedene Dosen des Präparates erhalten und man nun ermittelt, bei welcher Dosis mehr bzw. weniger als die Hälfte der Tiere getötet werden. Zwischen diesen beiden Werten muß der gesuchte Wert liegen.

Gedankliche Grundlage dieser Methode ist, daß ein Versuchstier, das bei einer niederen Dosis stirbt, auch bei allen höheren Dosen sterben würde, und daß ein Versuchstier, das eine höhere Dosis überlebt, auch alle niedrigeren Dosen überleben würde.

Diese Überlegung führt zur Definition der abgeleiteten Sterblichkeit.

$$\text{Abgeleitete Sterblichkeit} = \frac{\text{tote Tiere einer Dosis + tote Tiere niederer Dosen}}{\text{injizierte Tiere dieser Dosis + überlebende Tiere höherer Dosen + tote Tiere niedrigerer Dosen}}$$

Ergibt dieser Quotient 1/2, so liegt hier die LD_{50}.
Mit dieser Methode erfolgte eine grobe Eingrenzung des Bereiches, in dem die LD_{50} zu suchen ist.

4.2.3.2. Methode nach G. KÄRBER

Für den Rechengang dieses Auswertungsverfahrens wird keine graphische Darstellung benötigt. Es führt auch bei starker Streuung zu brauchbaren Ergebnissen.

Das Verfahren beruht au' der Bestimmung des arithmetischen Mittels. Dieser Wert bezeichnet aus einem Kollektiv den Punkt, von dem aus betrachtet die Summe der positiven und negativen Abweichungen gleich ist. Die Berechnung des arithmetischen Mittels erfolgt nach der Formel:

$$(aM) = D_m - \frac{\Sigma(z \times d)}{m}$$

Es bedeutet dabei:

(aM) = arithmetisches Mittel
D_m = Dosis, bei der alle Tiere reagieren
z = die halbe Summe der positiv reagierenden Tiere von je zwei aufeinanderfolgenden Dosen
d = Differenz der Zahlenwerte zweier aufeinanderfolgender Dosen
m = Anzahl der Tiere in jeder Gruppe

Das errechnete arithmetische Mittel ist identisch mit der gesuchten LD_{50}.

Mit dieser Methode erfolgte eine relativ genaue LD_{50}-Bestimmung.

4.2.3.3. Probit-Analyse nach FINNEY

Die Probit-Analyse berechnet die LD_{50} sowie deren Standardabweichungen. Damit werden Vertrauensintervalle angegeben, die eine Signifikanzaussage über die Wirkungsunterschiede zweier chemischer Wirkstoffe ermöglichen. Signifikant, d.h. nicht zufällig, ist ein Unterschied, wenn sich die Vertrauensbereiche der ermittelten LD_{50}-Werte nicht überlappen.

Die Durchführung des Verfahrens erfolgt durch die Biometrische Abteilung der Firma HOECHST.

5. VERSUCHE UND ERGEBNISSE

5.1. Abgrenzung der anzuwendenden Dosis

Die ersten Versuche sollten einer Abgrenzung der anzuwendenden Dosis für Tetracain dienen.

5.1.1. Tetracain 0,5 % - intraperitoneale Injektion

Geschlecht: m

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere	Überlebende Tiere	Tote Tiere
36	4	4	0
40	4	3	1
48	4	0	4
52	4	0	4

Tabelle 3. Tetracain 0,5 %, intraperitoneale Injektion, männliche Tiere

5.1.2. Tetracain 20 % - sublinguales Aufträufeln

Obwohl nach THER (55) die Prüfung der Resorption nach sublingualer Applikation nur an Tieren stattfinden kann, denen in Narkose der Ösophagus unterbunden und die Trachea kanüliert wird, versuchten wir zunächst, das Oberflächenanästhetikum Tetracain den Mäusen sublingual aufzuträufeln.

Mit der verwendeten 20 %igen Tetracainlösung hatten wir Mengen zwischen 0,7 und 4,2 Mikroliter aufzubringen. Schon die-

se kleinen Mengen erwiesen sich als zu groß. Das Anästhetikum wurde von den Mäusen geschluckt und kann im Magen bei pH 1 nicht wirksam werden, da es fast nur noch in der ionisierten Form vorliegt.

Bei allen Dosierungen zeigten sich bei den Versuchstieren keine Reaktionen.

Geschlecht: w

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere	Überlebende Tiere	Tote Tiere
4	3	3	0
8	3	3	0
12	3	3	0
16	3	3	0
20	3	3	0

Tabelle 4. Tetracain 20 %, sublinguales Aufträufeln, weibliche Tiere

Geschlecht: m

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere	Überlebende Tiere	Tote Tiere
4	3	3	0
8	3	3	0
12	3	3	0
16	3	3	0
20	3	3	0

Tabelle 5. Tetracain 20 %, sublinguales Aufträufeln, männliche Tiere

5.1.3. Tetracain 20 % - submucöse Injektion

Als nächste Applikationsform für den in der Regel als Oberflächenanästhetikum gebrauchten Wirkstoff Tetracain wählten wir die submucöse Injektion ins Vestibulum.

Es kam uns hierbei darauf an, erstens eine praktikable Injektionsmethode zu finden und zweitens die Dosis zu ermitteln, bei der Tetracain gerade Wirkung zeigt.

Für die intravenöse Applikation von Tetracain bei der Maus liegt die LD_{50} bei 8-9 mg/kg (21). Diesem Wert entsprechend wählten wir die Dosierungen für diese orientierenden Versuche zur submucösen Injektion.

Geschlecht: w

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere	Überlebende Tiere	Tote Tiere
4	3	3	0
8	3	3	0
12	3	3	0
16	3	3	0
20	3	2	1

Tabelle 6. Tetracain 20 %, s.m. Injektion, weibliche Tiere

Geschlecht: m

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere	Überlegende Tiere	Tote Tiere
4	3	3	0
8	3	3	0
12	3		0
16	3		1
20	3	2	1

Tabelle 7. Tetracain 20 %, s.m. Injektion, männliche Tiere

5.2. Bestimmung der LD_{50}

Zur LD_{50}-Bestimmung wählten wir für Ultracain® D-S forte und für Tetracain 0,5 % die intraperitoneale Injektion. Für Tetracain 20 % wählten wir die submucöse Injektion in der Mundhöhle.

Um etwaige geschlechtsspezifische Unterschiede zu erfassen, wurden die Versuchsreihen mit weiblichen und männlichen Tieren durchgeführt.

SIEGEL (51) hat für Ultracain® D-S forte bei i.p. Gabe einen LD_{50}-Wert von 152,0 mg/kg gefunden. Ausgehend von diesem Wert haben wir in einer auf- und absteigenden Reihe jeweils zehn weibliche und zehn männliche Mäuse injiziert, bis wir Werte hatten, bei denen 100 % bzw. 0 % Sterblichkeit vorlagen.

Bei Tetracain gingen wir von den in unseren Vorversuchen gewonnenen Orientierungswerten aus.

5.2.1. Ultracain® D-S forte - intraperitoneale Injektion

Der Wirkungseintritt von Ultracain® D-S forte lag zwischen einer und vier Minuten. Es begann mit Unruhe, unkoordiniertem Umherlaufen im Käfig, Zittern und Tachypnoe. Es folgte ein kurzes Stadium der Ruhe, wobei die Tiere in Bauchlage mit weit gespreizten hinteren Extremitäten verharrten. Opistotonus und tonisch-klonische Krämpfe in Seiten- oder Bauchlage folgten. Mit steigender Dosis wurden die Krämpfe stärker, wobei lange Zwischenruhephasen vorlagen. Nach einer kurzen Phase mit Schnappatmung trat der Tod zwischen drei und sieben Minuten ein.

Bei den überlebenden Tieren begann die Erholungsphase nach funfzehn bis zwanzig Minuten.

Weibliche Tiere

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere	letaler Ausgang	letaler Ausgang (%)
140	10	0	0
150	10	2	20
160	10	2	20
170	10	3	30
185	10	6	60
200	10	9	90
220	10	10	100

Tabelle 8. Dosis-Wirkungstabelle, Ultracain® D-S forte, i.p. Injektion, weibliche Tiere

LD_{50}-Bestimmung nach BEHRENS:

Dosis (mg/kg)	Überlebende Tiere	Tote Tiere	Beobachtete Sterblichkeit	Abgeleitete Sterblichkeit
140	10	0	0	0
150	8	2	1/10	1/15
160	8	2	2/10	1/6
170	7	3	3/10	7/22
185	4	6	6/10	13/18
200	1	9	9/10	22/23
220	0	10	10/10	1

Die LD_{50} liegt nach BEHRENS zwischen 170 mg/kg und 185 mg/kg.

LD_{50}-Bestimmung nach KÄRBER:

Dosis (mg/kg)	Überlebende Tiere	Tote Tiere	z	d	z·d
140	10	0	1	10	10
150	8	2	2	10	20
160	8	2	2,5	10	25
170	7	3	4,5	15	67,5
185	4	6	7,5	15	112,5
200	1	9	9,5	20	190
220	0	10			
					425

Nach KÄRBER ist $LD_{50} = 220 - \frac{425}{10} = 177,5$ mg/kg.

Probit-Analyse:

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere Total	Tote	%	Log. Dos.	Probit	Gewichtung
140	10	0	0	4.942	2.579	1.31
150	10	2	20	5.011	4.396	3.02
160	10	2	20	5.075	4.159	5.03
170	10	3	30	5.136	4.485	6.16
185	10	6	60	5.220	5.250	6.01
200	10	9	90	5.298	6.264	4.05
220	10	10	100	5.394	7.338	1.54

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -39.4846 + 8.6073 X

2 Punkte der Regressionsgeraden:

X1 = 4.94 X2 = 5.39 (Log.Dos.)

= 140.00 = 220.00 (Dos.)

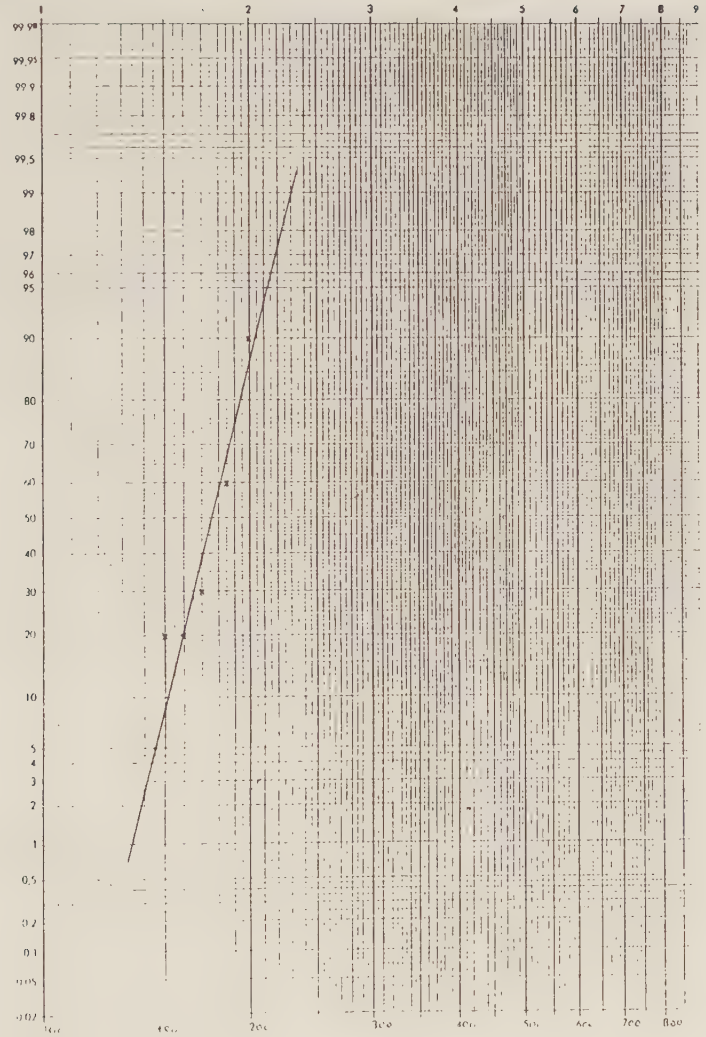
X1 = 3.05 Y2 = 6.94 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche:

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 145.056	
(P=0.05)	133.603		157.419
(P=0.01)	130.194		161.614
(P=0.001)	126.346		166.536
		D 50 = 175.602	
(P=0.05)	168.064		183.479
(P=0.01)	165.762		186.027
(P=0.001)	163.130		189.028
		D 95 = 212.582	
(P=0.05)	194.600		232.225
(P=0.01)	189.269		238.765
(P=0.001)	183.264		246.589

LD_{50} = 175.6 mg/kg

% Tote



mg/kg

Abb. 5. Regressionsgerade, Ultracain® D-S forte, i.p. Injektion, weibliche Tiere

Die LD_{50}-Bestimmung für i.p. Gabe von Ultracain® D-S forte ergab für weibliche Versuchstiere:

nach BEHRENS : 170 mg/kg < LD_{50} < 185 mg/kg

nach KÄRBER : 177,5 mg/kg

nach der Probitanalyse: 175,6 mg/kg

Männliche Tiere

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere	letaler Ausgang	letaler Ausgang (%)
130	10	0	0
140	10	1	10
150	10	3	30
160	10	8	80
170	10	6	60
185	10	9	90
200	10	10	100

Tabelle 9. Dosis-Wirkungstabelle, Ultracain® D-S forte, i.p. Injektion, männliche Tiere

LD_{50}-Bestimmung nach BEHRENS:

Dosis (mg/kg)	Überlebende Tiere	Tote Tiere	Beobachtete Sterblichkeit	Abgeleitete Sterblichkeit
130	10	0	0	0
140	9	1	1/10	1/24
150	7	3	3/10	2/9
160	2	8	8/10	12/19
170	4	6	6/10	18/23
185	1	9	9/10	27/28
200	0	10	1	1

Die LD_{50} liegt nach BEHRENS zwischen 150 und 160 mg/kg

LD_{50}-Bestimmung nach KÄRBER:

Dosis (mg/kg)	Überlebende Tiere	Tote Tiere	z	d	z·d
130	10	0	0,5	10	5
140	9	1	2	10	20
150	7	3	5,5	10	55
160	2	8	7	10	70
170	4	6	7,5	15	112,5
185	1	9	9,5	15	142,5
200	0	10			
					405

Nach KÄRBER ist $LD_{50} = 200 - \frac{405}{10} = 159,5$ mg/kg

Probit-Analyse:

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere Total	Tote	%	Log. Dos.	Probit	Gewichtung
130	10	0	0	4.868	2.662	1.54
140	10	1	10	4.942	3.722	3.70
150	10	3	30	5.011	4.476	5.81
160	10	8	80	5.075	5.755	6.34
170	10	6	60	5.136	5.194	5.32
185	10	9	90	5.220	6.244	2.69
200	10	10	100	5.298	7.679	.76

Gleichung der Regressionsgeraden: Y = -43.8184 + 9.6400 X

2 Punkte der Regressionsgeraden:

X1 = 4.87 X2 = 5.30 (Log.Dos.)

= 130.00 = 200.00 (Dos.)

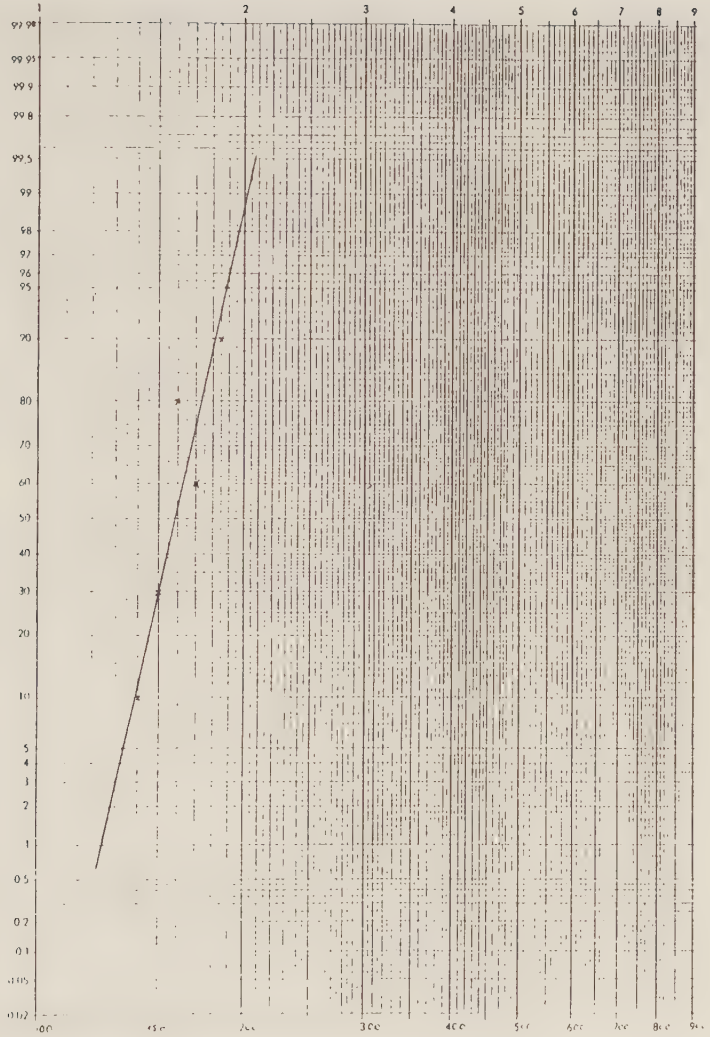
Y1 = 3.10 Y2 = 7.26 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche:

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 133.421	
(P=0.05)	123.441		144.208
(P=0.01)	120.461		147.775
(P=0.001)	117.093		152.027
		D 50 = 158.245	
(P=0.05)	152.078		164.662
(P=0.01)	150.190		166.732
(P=0.001)	148.027		169.168
		D 95 = 287.689	
(P=0.05)	173.559		202.965
(P=0.01)	169.343		208.019
(P=0.001)	164.577		214.043

LD_{50} = 158.2 mg/kg

% Tote



mg/kg

Abb. 6. Regressionsgerade, Ultracain® D-S forte, i.p. Injektion, männliche Tiere

Die LD_{50}-Bestimmung für i.p. Gabe von Ultracain® D-S forte ergab für männliche Versuchstiere:

nach BEHRENS : 150 mg/kg < LD_{50} < 160 mg/kg
nach KÄRBER : 159,5 mg/kg
nach der Probitanalyse: 158,2 mg/kg

5.2.2. Tetracain 0,5 % - intraperitoneale Injektion

Die Intoxikationserscheinungen ähnelten denen, die bei Ultracain® D-S forte auftraten. Wirkungseintritt konnte nach 1/2 - 1 Minute beobachtet werden. Die Erholungsphase der überlebenden Tiere begann nach ca. 10 Minuten.

Weibliche Tiere

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere	letaler Ausgang	letaler Ausgang (%)
36	6	0	0
40	6	1	16,7
42	6	2	33,3
44	6	1	16,7
48	6	2	33,3
52	6	3	50,0
56	6	4	66,7
60	6	5	83,3
64	6	6	100,0

Tabelle 10. Dosis-Wirkungstabelle, Tetracain 0,5 % i.p. Injektion, weibliche Tiere

LD_{50}-Bestimmung nach BEHRENS:

Dosis (mg/kg)	Überlebende Tiere	Tote Tiere	Beobachtete Sterblichkeit	Abgeleitete Sterblichkeit
36	6	0	0	0
40	5	1	1/6	1/25
42	4	2	2/6	3/22
44	5	1	1/6	2/9
48	4	2	2/6	3/8
52	3	3	3/6	9/15
56	2	4	4/6	3/4
60	1	5	5/6	18/19
64	0	6	1	1

Die LD_{50} liegt nach BEHRENS etwas höher als 48 mg/kg.

LD_{50}-Bestimmung nach KÄRBER:

Dosis (mg/kg)	Überlebende Tiere	Tote Tiere	z	d	z·d
36	6	0	0,5	4	2
40	5	1	1,5	2	3
42	4	2	1,5	2	3
44	5	1	1,5	4	6
48	4	2	2,5	4	10
52	3	3	3,5	4	14
56	2	4	4,5	4	18
60	1	5	5,5	4	22
64	0	6			
					78

Nach KÄRBER ist $LD_{50} = 64 - \frac{78}{6} = 51$ mg/kg

Probit-Analyse:

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere Total	Tote	%	Log. Dos.	Probit	Gewichtung
36	6	0	0	3.584	2.745	1.08
40	6	1	16.7	3.689	4.066	2.22
42	6	2	33.3	3.738	4.722	2.63
44	6	1	16.7	3.784	4.059	3.19
48	6	2	33.3	3.871	4.577	3.76
52	6	3	50.0	4.951	4.997	3.76
56	6	4	66.7	4.025	5.423	3.35
60	6	5	83.3	4.094	5.976	2.63
64	6	6	100.0	4.159	6.865	2.02

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -16.2298 + 5.4253 X

2 Punkte der Regressionsgeraden:

X1 = 3.58 X2 = 4.16 (Log.Dos.)

= 36.00 = 64.00 (Dos.)

Y1 = 3.21 Y2 = 6.33 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche:

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 36.963	
(P=0.05)	31.794		42.971
(P=0.01)	30.324		45.054
(P=0.001)	28.703		47.599
		D 50 = 50.054	
(P=0.05)	46.523		53.852
(P=0.01)	45.466		55.104
(P=0.001)	44.269		56.594
		D 95 = 67.781	
(P=0.05)	57.552		79.828
(P=0.01)	54.668		84.040
(P=0.001)	51.501		89.207

LD_{50} = 50.0 mg/kg

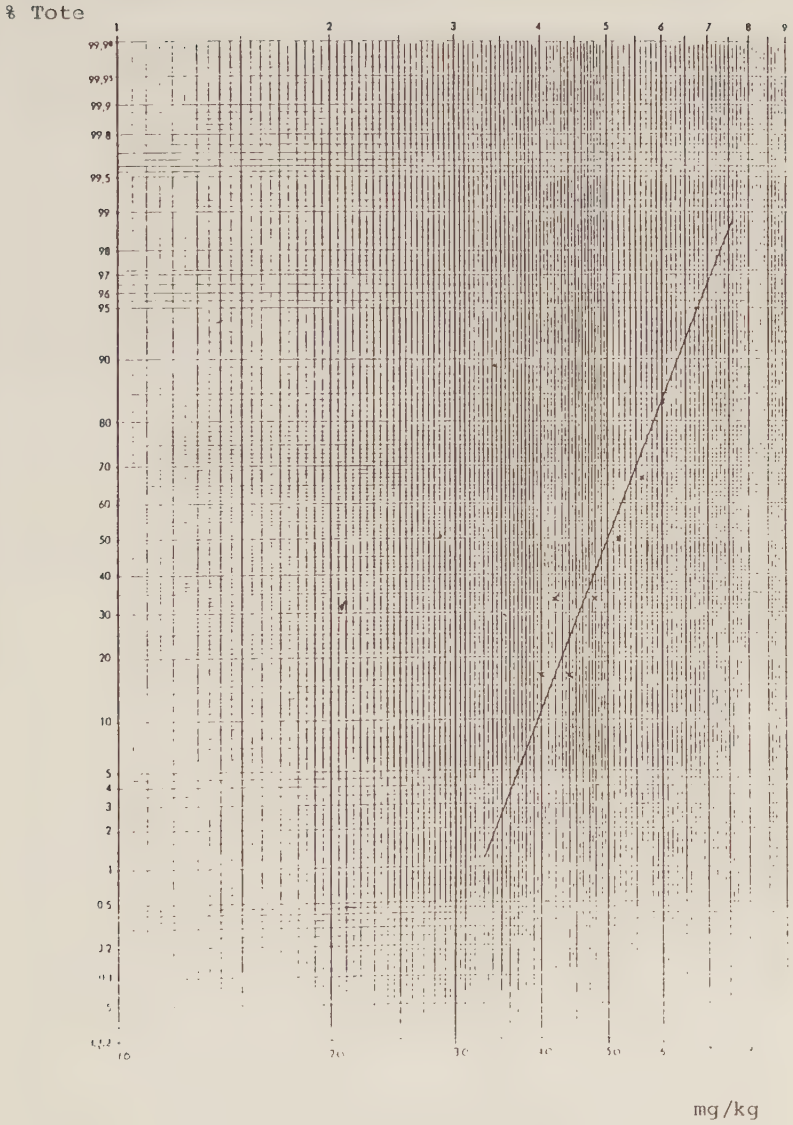


Abb. 7. Regressionsgerade, Tetracain 0,5 %, i.p. Injektion, weibliche Tiere

Die LD_{50}-Bestimmung für i.p. Gabe von 0,5 %iger Tetracainlösung ergab für weibliche Versuchstiere:

nach BEHRENS : 48 mg/kg < LD_{50} < 52 mg/kg
nach KÄRBER : 51 mg/kg
nach der Probitanalyse: 50,0 mg/kg

Männliche Tiere

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere	letaler Ausgang	letaler Ausgang (%)
40	6	0	0
42	6	1	16,7
44	6	3	50,0
48	6	2	33,3
52	6	6	100,0

Tabelle 11. Dosis-Wirkungstabelle, Tetracain 0,5 %, i.p. Injektion, männliche Tiere

LD_{50}-Bestimmung nach BEHRENS:

Dosis (mg/kg)	Überlebende Tiere	Tote Tiere	Beobachtete Sterblichkeit	Abgeleitete Sterblichkeit
40	6	0	0	0
42	5	1	1/6	1/13
44	3	3	3/6	4/11
48	4	2	2/6	3/5
52	0	6	1	1

Die LD_{50} liegt nach BEHRENS etwas tiefer als 48 mg/kg.

LD_{50}-Bestimmung nach KÄRBER:

Dosis (mg/kg)	Überlebende Tiere	Tote Tiere	z	d	z·d
40	6	0	0,5	2	1
42	5	2	2,0	2	4
44	3	3	2,5	4	10
48	4	2	4,0	4	16
52	0	6			
					31

Nach KÄRBER ist $LD_{50} = 52 - \frac{31}{6} = 46{,}8$ mg/kg

Probit-Analyse:

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere Total	Tote	%	Log. Dos.	Probit	Gewichtung
40	6	0	0	3.689	2.826	1.25
42	6	1	16.7	3.738	4.042	2.43
44	6	3	50.0	3.784	5.078	3.35
48	6	2	33.3	3.871	4.525	3.60
52	6	6	100.0	3.951	6.865	2.02
56	6	6	100.0	4.025	7.529	0.55

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -38.7387 + 11.4063 X

2 Punkte der Regressionsgeraden:

X1 = 3.69 X2 = 4.03 (Log.Dos.)

= 40.00 = 56.00 (Dos.)

Y1 = 3.34 Y2 = 7.18 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche:

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 40.061	
(P=0.05)	36.799		43.612
(P=0.01)	35.830		44.792
(P=0.001)	34.737		46.202
		D 50 = 46.276	
(P=0.05)	44.128		48.528
(P=0.01)	43.474		49.258
(P=0.001)	42.726		50.120
		D 95 = 53.454	
(P=0.05)	48.730		58.637
(P=0.01)	47.333		60.367
(P=0.001)	45.762		62.440

LD_{50} = 46.2 mg/kg

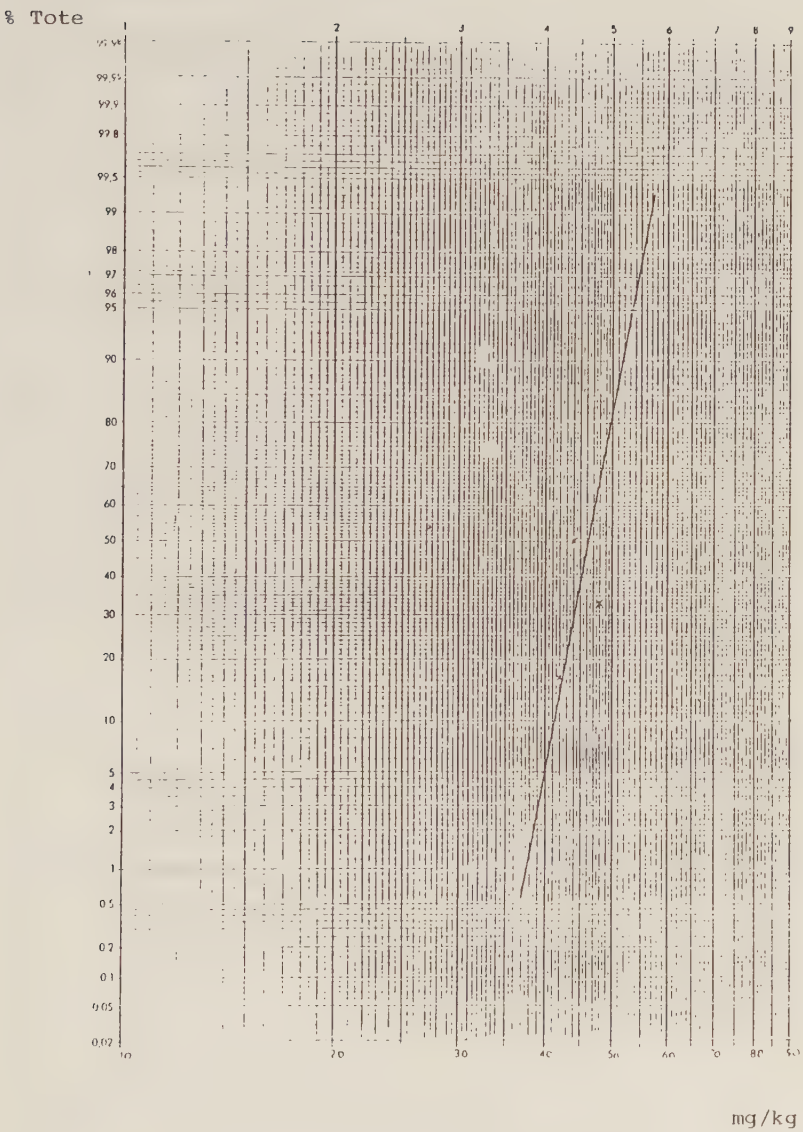


Abb. 8. Regressionsgerade, Tetracain 0,5 %, i.p. Injektion, männliche Tiere

Die LD_{50}-Bestimmung für i.p. Gabe von 0,5 %iger Tetracainlösung ergab für männliche Versuchstiere:

nach BEHRENS : 44 mg/kg < LD_{50} < 48 mg/kg
nach KÄRBER : 46,8 mg/kg
nach der Probitanalyse: 46,2 mg/kg

5.2.3. Tetracain 20 % - submucöse Injektion in der Mundhöhle

Die Intoxikationserscheinungen stimmten mit denen überein, die wir bei der intraperitonealen Applikation von 0,5 %iger Tetracainlösung beobachtet hatten. Der Wirkungseintritt variierte von sofort bis zu zwei Minuten. Es folgte kein einheitlicher Übergang in die Erholungsphase. Mit zunehmender Dosierung wurde die Zeitspanne bis zum Eintritt in die Erholungsphase länger. Bei der Dosis 25 mg/kg, was der gemeinsamen LD_{50} entspricht, beobachteten wir eine besonders lange Zeitspanne bis zum Todeseintritt.

Weibliche Tiere

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere	letaler Ausgang	letaler Ausgang (%)
10	6	0	0
15	6	0	0
20	6	0	0
25	6	2	33,3
30	6	5	83,3
35	6	6	100

Tabelle 12. Dosis-Wirkungstabelle, Tetracain 20 %, s.m. Injektion, weibliche Tiere

LD_{50}-Bestimmung nach BEHRENS:

Dosis (mg/kg)	Überlebende Tiere	Tote Tiere	Beobachtete Sterblichkeit	Abgeleitete Sterblichkeit
10	6	0	0	0
15	6	0	0	0
20	6	0	0	0
25	4	2	2/6	2/7
30	1	5	5/6	7/8
35	0	6	1	1

Die LD_{50} nach BEHRENS liegt im Bereich zwischen 25 mg/kg und 30 mg/kg.

LD_{50}-Bestimmung nach KÄRBER:

Dosis (mg/kg)	Überlebende Tiere	Tote Tiere	z	d	z·d
20	6	0	1	5	5
25	4	2	3,5	5	17,5
30	1	5	5,5	5	27,5
35	0	6			----
					50

Nach KÄRBER ist $LD_{50} = 35 - \frac{50}{6} = 26{,}7$ mg/kg.

Probit-Analyse:

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere Total	Tote	%	Log. Dos.	Probit	Gewichtung
10	6	0	0	2.303	0.858	0.00
15	6	0	0	2.708	1.419	0.04
20	6	1	16.7	2.996	4.174	1.81
25	6	2	33.3	3.219	4.580	3.81
30	6	6	100.0	3.401	6.939	1.81
35	6	6	100.0	3.555	7.766	0.37

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -16.7474 + 6.7999 X

2 Punkte der Regressionsgeraden:

X1 = 2.30 X2 = 3.56 (Log.Dos.)

= 10.00 = 35.00 (Dos.)

Y2 = -1.09 Y2 = 7.43 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche:

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 19.226	
(P=0.05)	15.775		23.433
(P=0.01)	14.824		24.936
(P=0.001)	13.792		26.802
		D 50 = 24.488	
(P=0.05)	22.067		27.173
(P=0.01)	21.357		28.077
(P=0.001)	20.562		29.163
		D 95 = 31.189	
(P=0.05)	26.251		37.056
(P=0.01)	24.867		39.119
(P=0.001)	23.351		41.658

LD_{50} = 24.4 mg/kg

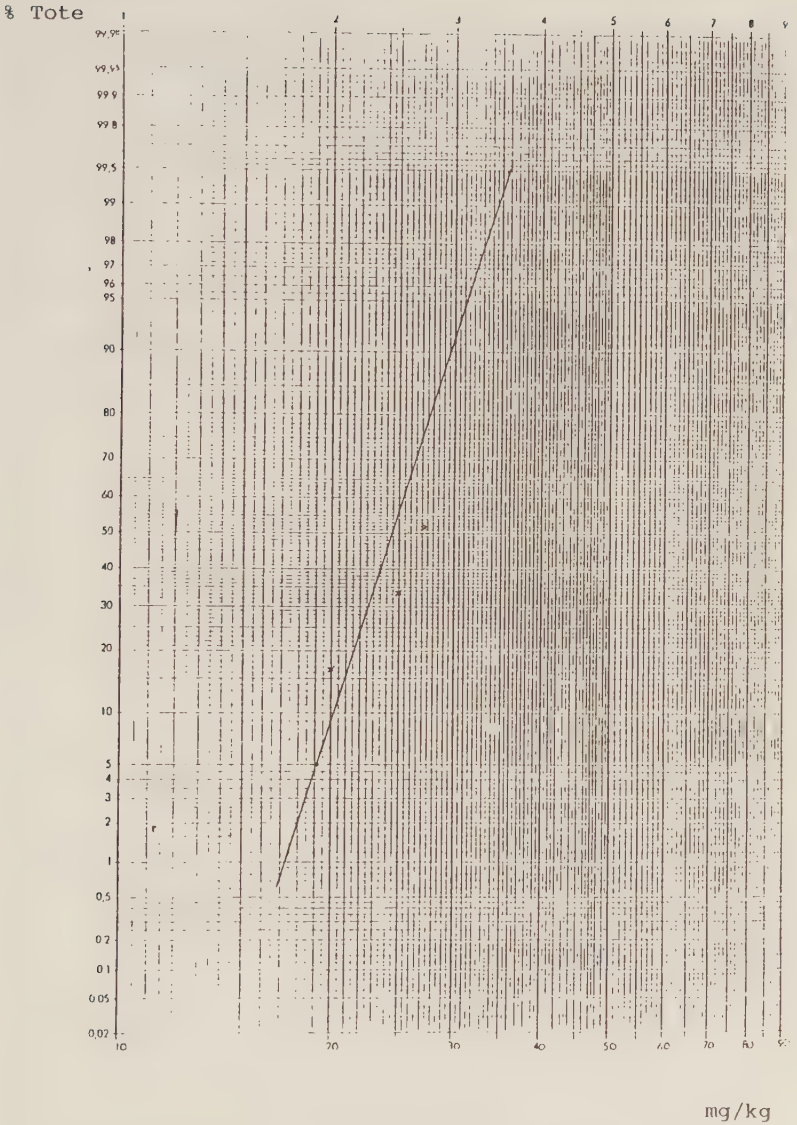


Abb. 9. Regressionsgerade, Te racain 20 %, s.m. Injektion, weibliche Tiere

Die LD_{50}-Bestimmung für s.m. Gabe von 20 %iger Tetracainlösung ergab für weibliche Versuchstiere:

nach BEHRENS : 25 mg/kg < LD_{50} < 30 mg/kg
nach KÄRBER : 26,7 mg/kg
nach der Probitanalyse: 24,4 mg/kg

Männliche Tiere

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere	letaler Ausgang	letaler Ausgang (%)
10	6	0	0
15	6	1	16,7
20	6	2	33,3
25	6	3	50,0
30	6	5	83,3
35	6	6	100

Tabelle 13. Dosis-Wirkungstabelle, Tetracain 20 %, s.m. Injektion, männliche Tiere

LD_{50}-Bestimmung nach BEHRENS:

Dosis (mg/kg)	Überlebende Tiere	Tote Tiere	Beobachtete Sterblichkeit	Abgeleitete Sterblichkeit
10	6	0	0	0
15	5	1	1/6	1/14
20	4	2	2/6	3/11
25	3	3	3/6	3/5
30	1	5	5/6	11/12
35	0	6	1	1

Die LD_{50} nach BEHRENS liegt im Bereich zwischen 20 mg/kg und 25 mg/kg.

LD_{50}-Bestimmung nach KÄRBER:

Dosis (mg/kg)	Überlebende Tiere	Tote Tiere	z	d	z·d
10	6	0	0,6	5	2,5
15	5	1	1,5	5	7,5
20	4	2	2,5	5	12,5
25	3	3	4,0	5	20,0
30	1	5	5,5	5	27,5
35	0	6			
					70,0

Nach KÄRBER ist $LD_{50} = 35 - \frac{70}{6} = 23,4$ mg/kg.

Probit-Analyse:

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere Total	Tote	%	Log. Dos.	Probit	Gewichtung
10	6	0	0	2.303	2.057	0.24
15	6	1	16.7	2.708	4.108	2.02
20	6	2	33.3	2.996	4.569	3.60
25	6	3	50.0	3.219	4.978	3.60
30	6	5	83.3	3.401	5.967	2.63
35	6	6	100.0	3.555	7.016	1.61

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -5.1589 + 3.2701 X

2 Punkte der Regressionsgeraden:

X1 = 2.30 X2 = 3.56 (Log.Dos.)

= 10.00 = 35.00 (Dos.)

Y1 = 2.37 Y2 = 6.47 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche:

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 13.512	
(P=0.05)	9.533		19.151
(P=0.01)	8.544		21.369
(P=0.001)	7.523		24.268
		D 50 = 22.344	
(P=0.05)	18.978		26.308
(P=0.01)	18.029		27.693
(P=0.001)	16.986		29.393
		D 95 = 36.951	
(P=0.05)	27.056		50.465
(P=0.01)	24.531		55.659
(P=0.001)	21.894		62.361

LD_{50} = 22.3 mg/kg

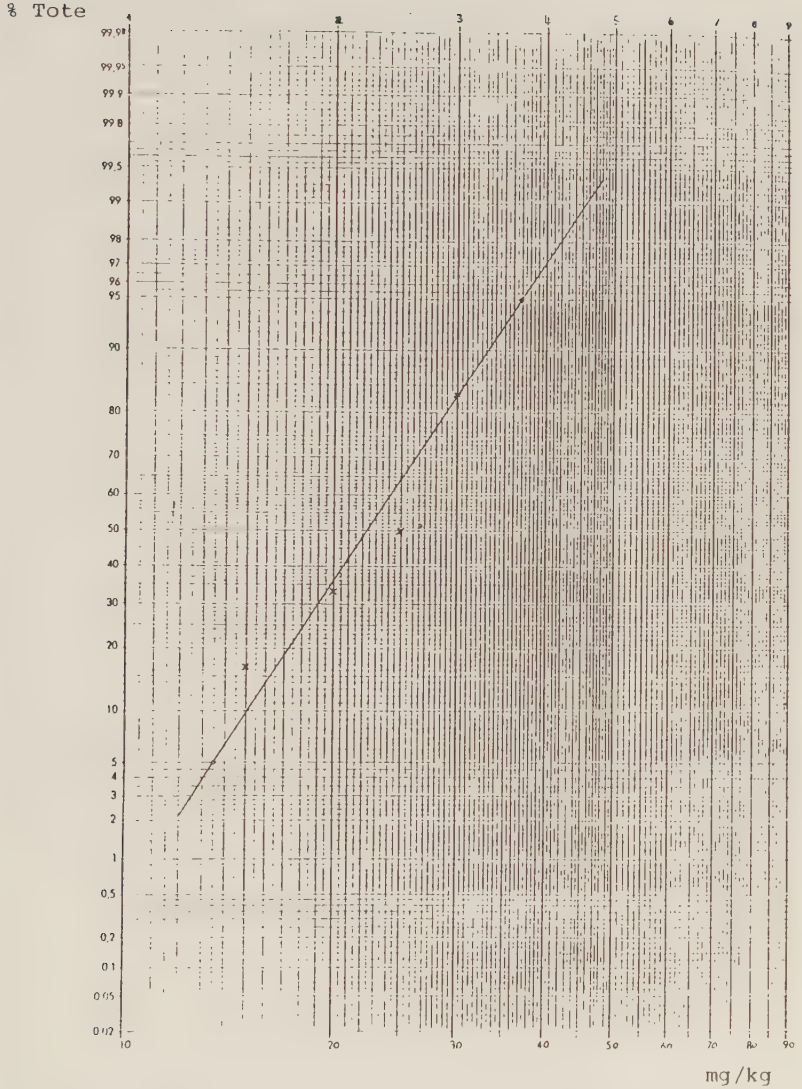


Abb. 10. Regressionsgerade, Tetracain 20 % s.m. Injektion, männliche Tiere

Die LD_{50}-Bestimmung für s.m. Gabe von 20 %iger Tetracainlösung ergab für männliche Versuchstiere:

nach BEHRENS : 20 mg/kg < LD_{50} < 25 mg/kg
nach KÄRBER : 23,4 mg/kg
nach der Probitanalyse: 22,3 mg/kg

5.3. Toxizitätssteigerung durch Tetracain

Die nun folgenden Untersuchungen sollten klären, ob es durch vorherige Applikation des Oberflächenanästhetikums Tetracain zu einer Toxizitätssteigerung des Infiltrations- oder Leitungsanästhetikums Ultracain® D-S forte kommt.

In einer ersten Versuchsreihe kombinierten wir die LD_{50} von Ultracain® D-S forte mit 20 % bzw. 30 % bzw. 40 % der LD_{50} von Tetracain.

Für Tetracain erfolgte von nun an die Betrachtung der männlichen und weiblichen Versuchstiere gemeinsam. Wir errechneten eine gemeinsame LD_{50} von 25 mg/kg.

Für Ultracain® D-S forte erfolgte die Betrachtung der männlichen und weiblichen Versuchstiere weiterhin getrennt. Obgleich sich nach der Probitanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen der LD_{50} der männlichen und weiblichen Tiere ergeben hatte, erschien uns die Differenz doch zu groß für eine gemeinsame LD_{50}.

5.3.1. Beeinflussung der LD_{50} von Ultracain® D-S forte durch vorherige Gabe von Tetracain

Weibliche Tiere

Ultracain® D-S forte LD_{50}, i.p. Gabe (mg/kg)	Tetracain 20 % s.m. Gabe (mg/kg)	Tier-anzahl	Überlebende Tiere	Tote Tiere
175	5,0 (20 % LD_{50})	6	2	4
175	7,5 (30 % LD_{50})	6	3	3
175	10,0 (40 % LD_{50})	6	1	5

Tabelle 14. Dosis-Wirkungstabelle, Ultracain® D-S forte (i.p.) + Tetracain 20 % (s.m.), weibliche Tiere

Männliche Tiere

Ultracain® D-S forte LD_{50}, i.p. Gabe (mg/kg)	Tetracain 20 % s.m. Gabe (mg/kg)	Tier-anzahl	Überlebende Tiere	Tote Tiere
160	5,0 (20 % LD_{50})	6	3	3
160	7,5 (30 % LD_{50})	6	3	3
160	10,0 (40 % LD_{50})	6	0	6

Tabelle 15. Dosis-Wirkungstabelle, Ultracain® D-S forte (i.p.) + Tetracain 20 % (s.m.), männliche Tiere

In einer weiteren Versuchsreihe sollte überprüft werden, ob es zu einer Steigerung der Toxizität kommt, wenn eine Dosierung Ultracain® D-S forte injiziert wird, bei der in unseren vorherigen Versuchen gerade keine Sterblichkeit mehr aufgetreten war.

5.3.2. Beeinflussung der 0 %-Letalitätsdosis von Ultracain® D-S forte durch vorherige Gabe von Tetracain

Weibliche Tiere

Ultracain® D-S forte i.p. Gabe (mg/kg)	Tetracain 20 % s.m. Gabe (mg/kg)	Tier-anzahl	Überlebende Tiere	Tote Tiere
140	10	6	4	2

Männliche Tiere

Ultracain® D-S forte i.p. Gabe (mg/kg)	Tetracain 20 % s.m. Gabe (mg/kg)	Tier-anzahl	Überlebende Tiere	Tote Tiere
130	10	6	5	1

In der letzten Versuchsreihe gingen wir davon aus, daß mit 6 Sprühstößen Gingicain® M 25 % der für den Menschen zulässigen Einzelmaximaldosis (ca. 4,8 mg) erreicht wird. Entsprechend diesen 25 % der Einzelmaximaldosis wollten wir

auch 25 % der in unseren vorherigen Versuchen festgestellten Höchstdosis für die submucöse Tetracaininjektion vorgeben, d.h. 8,4 mg/kg.

5.3.3. Beeinflussung der 0 %-Letalitätsdosis von Ultracain® D-S forte durch ≤5 % der Einzelmaximaldosis von Tetracain

Weibliche Tiere

Ultracain® D-S forte i.p. Gabe (mg/kg)	Tetracain 20 % s.m. Gabe (mg/kg)	Tieranzahl	Überlebende Tiere	Tote Tiere
140	8,4	10	7	3

Männliche Tiere

Ultracain® D-S forte i.p. Gabe (mg/kg)	Tetracain 20 % s.m. Gabe (mg/kg)	Tieranzahl	Überlebende Tiere	Tote Tiere
130	8,4	10	9	1

5.4. Additivitätsanalyse

Die Ergebnisse unserer Versuche zeigen, daß bei Kombination der Anästhetika Ultracain® D-S forte und Tetracain die Toxizität verstärkt wird. Die Verstärkung kann jedoch nicht

additiv sein, was sich besonders in den Versuchen zur Beeinflussung der LD_{50} von Ultracain® D-S forte zeigt. Dort trat eine Erhöhung der Sterblichkeit erst bei Vorgabe von 40 % der LD_{50} (10 mg/kg) von Tetracain ein.

Die Durchführung der Additivitätsanalyse erfolgte durch die biometrische Abteilung der Firma HOECHST.

Männchen				Weibchen			
Tetracain (mg/kgKG)	Articain (mg/kgKG)	n	r	Tetracain (mg/kgKG)	Articain (mg/kgKG)	n	r
10	-	6	0	10	-	6	0
15	-	6	1	15	-	6	0
20	-	6	2	20	-	6	1
25	-	6	3	25	-	6	2
30	-	6	5	30	-	6	6
35	-	6	6	35	-	6	6
-	130	10	0	-	140	10	0
-	140	10	1	-	150	10	2
-	150	10	3	-	160	10	2
-	160	10	8	-	170	10	3
-	170	10	6	-	185	10	6
-	185	10	9	-	200	10	9
-	200	10	10	-	220	10	10
5	160	6	3	5	175	6	4
7.5	160	6	3	7.5	175	6	3
10	160	6	6	10	175	6	6
10	130	6	1	10	140	6	2
8.4	130	10	1	8.4	140	10	3

Tabelle 16.

n = Anzahl der Tiere
r = gestorbene Tiere

Da die beiden Anästhetika einzeln verabreicht werden, also nicht als fertiges Kombinationspräparat, liegen grundsätzlich Kombinationen unterschiedlichen Mischungsverhältnisses der beiden Wirkstoffe vor, wie dies Tabelle 16 erkennen läßt.

Bei der Additivitätsanalyse kann deshalb nicht das von UNKELBACH und WOLF (56) beschriebene Verfahren für konstante

Mischungsverhältnisse angewendet werden, sondern es wird eine andere von WOLF und UNKELBACH (59) entwickelte Methode benutzt.

Für die Dosis-Wirkungs-Funktionen $p_j(z)$ der Einzelsubstanzen werden jeweils Probitmodelle angenommen (j = 1: Tetracain, j = 2: Articain)

$$p_j(z) = \phi \left(\frac{\ln z - \mu_j}{\sigma_j} \right)$$

Dabei ist ϕ die Standard-Normalverteilung, μ_j ist der Logarithmus der LD_{50} der jeweiligen Einzelsubstanz und $1/\sigma_j$ ist ein Maß für die Steigung der Kurve bei der LD_{50} in logarithmischer Dosenskala.

Die Dosis-Wirkungs-Fläche $p(z_1, z_2)$ für die Kombinationen (z_1, z_2) wird dann unter der Annahme der Additivität beschrieben durch:

$$\sum_{j=1}^{2} z_j \exp\left(-\mu_j - \sigma_j \phi^{-1}\left(p(z_1, z_2)\right)\right) = 1$$

Die Funktion p wird an die Versuchsergebnisse nach dem Maximum - Likelihood - Prinzip angepaßt. Die Parameterschätzung sowie die asymptotischen Varianzen und Kovarianzen der Schätzungen sind in Tabelle 17 wiedergegeben, ebenso die daraus berechneten LD_{50}-Werte der Einzelsubstanzen.

Männchen					
Parameter-Schätzungen		Asymptotische Varianzen und Kovarianzen			
			μ_1	μ_2	σ_1	σ_2
μ_1 = 3.917		μ_1	0.32+0	-.48-2	0.61+0	-.29-2
μ_2 = 5.074		μ_2	-.48-2	0.45-3	-.13-1	0.58-4
σ_1 = 1.996		σ_1	0.61+0	-.13-1	0.20+1	-.69-2
σ_2 = 0.105		σ_2	-.29-2	0.58-4	-.69-2	0.46-3
Tetracain: LD50 = 50.25			Articain: LD50 = 159.73			

Weibchen					
Parameter-Schätzungen		Asymptotische Varianzen und Kovarianzen			
			μ_1	μ_2	σ_1	σ_2
μ_1 = 3.277		μ_1	0.19-2	-.41-3	0.92-3	-.96-3
μ_2 = 5.247		μ_2	-.41-3	0.12-2	-.56-3	0.52-3
σ_1 = 0.087		σ_1	0.92-3	-.56-3	0.25-2	-.12-2
σ_2 = 0.225		σ_2	-.96-3	0.52-3	-.12-2	0.30-2
Tetracain: LD50 = 26.50			Articain: LD50 = 189.93			

Tabelle 17. Parameterschätzungen für den Versuch aus Tabelle 16

Für jedes Geschlecht wurde ein χ^2-Anpassungstest durchgeführt, er brachte für die Männchen den p-Wert p = 0,0031, für die Weibchen p = 0,039. Das bedeutet, daß Additivtät jeweils abgelehnt wird.

Um die Abweichung von der Additivitätsfläche zu beschreiben, wurde für jede Kombination (z_{1i}, z_{2i}) mit $z_{ji} \neq 0$ der Wert

$$v_i = \sum_{J=1}^{2} z_{ij} \exp\left(-\mu_j - \sigma_j \, \phi^{-1}(r_i/n_i)\right)$$

berechnet. Hierbei sind μ_j, σ_j die Parameter der Probitkur-

ven der Einzelsubstanzen. Für jedes $v_i > 1$ liegt eine Abweichung in subadditiver Richtung vor (-), für jedes $v_i < 1$ eine solche in superadditiver Richtung (+).

Diese Abweichungen sind in Abb. 11 graphisch dargestellt.

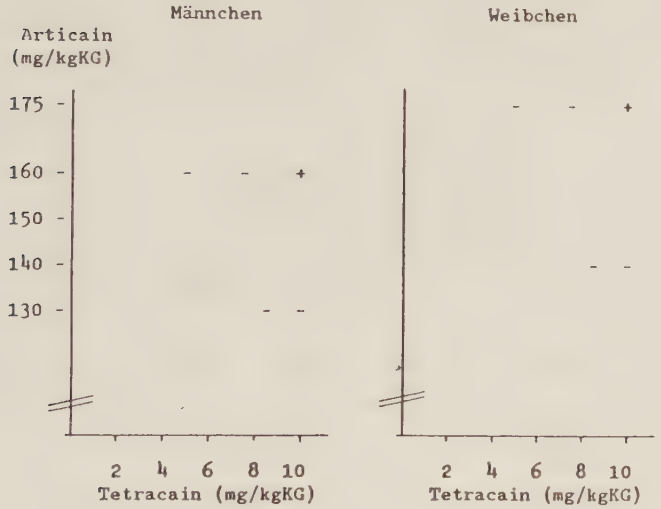


Abb. 11: Abweichungen von der Additivitätsfläche

Man erkennt, daß lediglich bei den Dosierungskombinationen mit 100 % beobachteter Absterberate eine Abweichung in superadditiver Richtung vorliegt. Alle anderen Kombinationen deuten auf Subadditivität hin.

Um die subadditive Wirkung auf andere Weise darzustellen, wurde für die Kombinationen, die gleiche Articaindosis aufwiesen, für Tetracain die LD_{50} mit 95 %-Vertrauensgrenzen mittels Probitanalyse ermittelt. In Abb. 12 und 13 sind diese Ergebnisse eingezeichnet, sowie das zu den Einzelsubstanzen gehörende Vertrauensband der LD_{50}-Werte unter der Additivitätsannahme. Man erkennt, daß in jedem Falle die LD_{50}

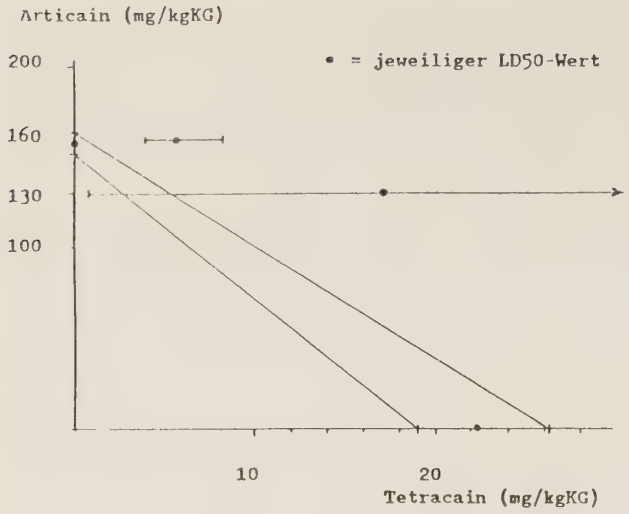


Abb. 12. LD_{50}-Bereiche und Dosisstufen, Männchen

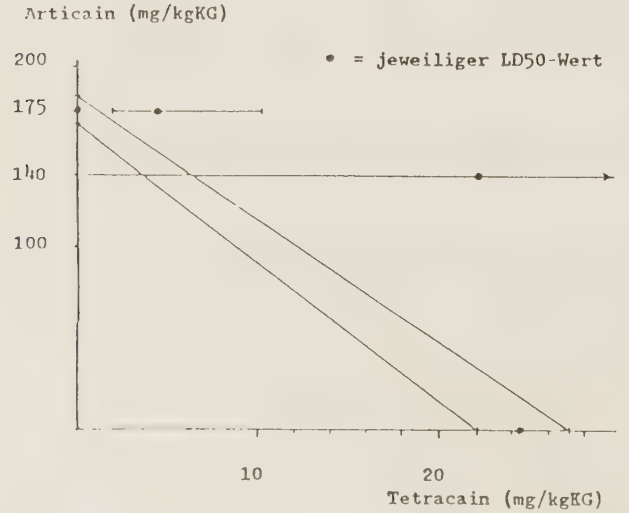


Abb. 13. LD_{50}-Bereiche und Dosisstufen, Weibchen

rechts oberhalb dieses Bereiches liegt, also Subadditivität vorliegt.

Wir haben gesehen, daß die Annahme von additiver Wirkung der beiden verabreichten Präparate verworfen werden muß und daß die toxische Wirkung der Kombinationen subadditiv ist. Bei Berücksichtigung der jeweiligen Verträglichkeit kann man bei kombinierter Anwendung also wohl leicht im sicheren Dosierungsbereich bleiben.

6. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluß einer vorherigen Applikation des Oberflächenanästhetikums Tetracain (Pantocain®) auf die Toxizität des Lokalanästhetikums Ultracain® D-S forte untersucht werden.

An 440 weißen NMRI-Mäusen wurden diese Untersuchungen bei gleichbleibenden Bedingungen durchgeführt.

Das Gewicht je Versuchstier lag zwischen 28 und 34 g. Die Mäuse entstammten der sterilen Aufzucht der Süddeutschen Versuchstierfarm in Tuttlingen. Obwohl Unterschiede der Stämme bei der akuten Toxizitätsprüfung nicht von entscheidender Bedeutung sind, wie Versuche von SWOAP (54) an Mäusen ergaben, wurden in unserer Arbeit nur Tiere des gleichen Stammes verwendet. Jede Dosis wurde der gleichen Anzahl Weibchen und Männchen appliziert. Die von THER (55) geforderte Mindestgröße einer Testgruppe von 6 oder 10 wurde eingehalten.

In den Versuchen, die zur LD_{50}-Bestimmung dienten, wählten wir für das Anästhetikum Tetracain zwei verschiedene Applikationsorte.

Die intraperitoneale Injektion von 0,5 %iger Tetracainlösung ergab für die weiblichen Versuchstiere eine LD_{50} von 50,0 mg/kg und für die männlichen Versuchstiere eine LD_{50} von 46,2 mg/kg. Die Differenz ist nicht signifikant.

Für die submucöse Injektion von 20 %iger Tetracainlösung in die Mundhöhle ergab sich für die weiblichen Versuchstiere eine LD_{50} von 24,4 mg/kg und für die männlichen Versuchstiere eine LD_{50} von 22,3 mg/kg. Auch hier besteht kein signifikanter Unterschied.

Zwischen intraperitonealer Injektion von 0,5 %iger Tetracainlösung und submucöser Injektion von 20 %iger Tetracainlösung ergab sich ein signifikanter Unterschied.

Ausschlaggebend für die fast doppelt so hohe Toxizität von Tetracain bei submucöser Injektion im Vergleich zur intraperitonealen Injektion ist die hepatische Clearance, die bei der intraperitonealen Injektion zusätzlich zu der Metabolisierung im Gewebe gleich im Anschluß erfolgt.

Die Hydrolyse von Tetracain findet sowohl im Blutplasma als auch in der Leber statt, was tierexperimentell an Tieren mit zerstörterLeber bestätigt werden konnte, die sehr viel anfälliger für die toxischen Wirkungen der Lokalanästhetika waren (15).

Die verschiedene Wertigkeit des Applikationsortes für die Toxizität der Lokalanästhetika hat SCHRÖDER (46) untersucht. Er ermittelte mit 0,5 - 1 %iger Tetracainlösung die Schwellendosis (= Dosis, bei der erste Anzeichen einer Intoxikation auftreten) in Abhängigkeit vom Applikationsort. Dabei betrug die Schwellendosis bei i.v. Injektion von Tetracain 1 mg/kg und bei Mundvorhofinjektion von Tetracain 2,75 mg/kg. Dies entspricht einem Toxizitätsverhältnis von 1 : 2,75 zwischen i.v. Injektion und Mundvorhofsinjektion.

Die LD_{50} bei i.v. Applikation von Tetracain beträgt nach HOLLER (22) 9,5 mg/kg.

Danach wäre für die submucöse Mundvorhofinjektion rein rechnerisch eine LD_{50} von 26 mg/kg zu erwarten (9,5 mg/kg x 2,75). Der von uns für die submucöse Injektion 20 %iger Tetracainlösung ermittelte LD_{50}-Wert von 25 mg/kg liegt in diesem Bereich.

Für Ultracain® D-S forte ermittelten wir bei intraperitonealer Injektion für weibliche Mäuse einen LD_{50}-Wert von 175,6 mg/kg und für männliche Mäuse von 158,2 mg/kg.

Die Vertrauensbereiche der LD_{50}-Werte überlappen sich, d.h. bei weiblichen und männlichen Mäusen besteht kein Unterschied in der Wirkung von Ultracain® D-S forte bei intraperitonealer Injektion. Trotzdem haben wir, um ein möglichst genaues Ergebnis zu erzielen, in den nachfolgenden Versuchen für weibliche und männliche Tiere keine gemeinsame LD_{50} errechnet.

Der von uns ermittelte LD_{50}-Wert für männliche Mäuse liegt höher als der von SIEGEL (51) ermittelte (152 mg/kg).

Die nachfolgenden Versuche sollten nun klären, ob es durch vorherige Applikation des Oberflächenanästhetikums Tetracain zu einer Toxizitätssteigerung des Lokalanästhetikums Ultracain® D-S forte kommt.

Als Dosierung für Ultracain® D-S forte wählten wir den LD_{50}-Wert (175 mg/kg für weibliche und 160 mg/kg für männliche Tiere) und die Dosis, bei der gerade keine Sterblichkeit mehr eintritt (140 mg/kg für weibliche und 130 mg/kg für männliche Tiere).

Für die submucöse Injektion von 20 %iger Tetracainlösung errechneten wir für weibliche und männliche Mäuse eine gemeinsame LD_{50} (25 mg/kg), wovon wir 5 mg/kg (20 % LD_{50}), 7,5 mg/kg (30 % LD_{50}) und 10 mg/kg (40 % LD_{50}) vorspritzten. Außerdem applizierten wir 25 % der Einzelmaximaldosis. Wir gingen davon aus, daß mit 6 Sprühstößen Gingicain® M 25 % der für den Menschen zulässigen Einzelmaximaldosis (ca. 4,8 mg) erreicht wird. Entsprechend diesen 25 % der Einzelmaximaldosis wollten wir auch 25 % der in unseren vorherigen Versuchen festgestellten Höchstdosis für die submucöse Tetracaininjektion vorgeben, nämlich 8,4 mg/kg.

Bei den Versuchen zur Beeinflussung der LD_{50} von Ultracain® D-S forte trat eine Erhöhung der Sterblichkeit erst bei Vorgabe von 10 mg/kg Tetracain ein. Bei den weiblichen Mäusen erhöhte sich dabei die Sterblichkeit von 50 % auf 83,3 %, d.h. um 33,3 %. Bei den männlichen Mäusen erhöhte sich die Sterblichkeit von 50 % auf 100 %, d.h. um 50 %.

Im Gegensatz zu unseren Versuchen kam es bei den von BURGHARTSWIESER (6) durchgeführten Untersuchungen zur Toxizitätssteigerung des Lokalanästhetikums Neo-Lidocaton® forte 3 % bereits bei Vorgabe von 20 % und 30 % der LD_{50} von Tetracain zu einer Erhöhung der Sterblichkeit von 50 % auf 66,6 %. Bei Vorgabe von 40 % der LD_{50} (10 mg/kg) von Tetracain stieg die Sterblichkeit von 50 % auf 91,3 %, d.h. um 41,9 %, an.

Die Dosis Ultracain® D-S forte, bei der gerade keine Sterblichkeit mehr auftrat, wurde mit 10 mg/kg und 8,4 mg/kg Tetracain kombiniert.

Bei den weiblichen Tieren erhöhte sich die Letalitätsrate bei beiden Dosierungen jeweils um ca. 30 %. Bei den männlichen Tieren erhöhte sich die Sterblichkeit bei Vorgabe von 8,4 mg/kg Tetracain auf 10 % und bei Vorgabe von 10 mg/kg Tetracain auf 16,7 %.

Unsere Versuche haben gezeigt, daß es durch die vorherige Applikation des Oberflächenanästhetikums Tetracain zu einer Toxizitätssteigerung des Lokalanästhetikums Ultracain® D-S forte kommt.

Wichtig ist nun die Frage, ob die toxische Wirkung der Kombinationen von Ultracain® D-S forte und Tetracain additiv oder subadditiv ist.

Da es sich in unseren Versuchen nicht um konstante Mischungsverhältnisse handelte, konnte bei der Additivitätsanalyse nicht das bisherige von UNKELBACH und WOLF (61) beschriebene Verfahren angewendet werden.

Auf einem Biometrie-Kolloquium über Kombinationswirkungen, das am 23. März 1984 in der Technischen Hochschule Darmstadt stattfand, stellten jedoch WOLF und UNKELBACH (59) ein neues Verfahren vor. Mit diesem Verfahren ist es möglich, eine Additivitätsanalyse durchzuführen von Kombinationen mit unterschiedlichen Mischungsverhältnissen der beiden Wirkstoffe.

Diese Additivitätsanalyse unserer Versuche kam eindeutig zu dem Ergebnis, daß die Annahme additiver Wirkung der beiden verabreichten Präparate Ultracain® D-S forte und Tetracain verworfen werden muß und daß die toxische Wirkung der Kombinationen subadditiv ist.

Beachtet werden muß noch, daß es sich bei den Todesfällen, die zur Berechnung der Letaldosis von Tetracain herangezogen wurden, um Injektionen von Tetracainlösung handelte, die Anwendung von Tetracain in der Zahnmedizin sich aber auf

die Oberflächenanästhesie beschränkt. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine Untersuchung von PFEIFFER (41), in der er feststellt, daß nur ein verschwindender, aber immer fast gleichgroßer Anteil des Oberflächenanästhetikums, nämlich 1/150 oder 1/180 von der Schleimhaut resorbiert wurde und nachzuweisen war. Das bedeutet, daß bei der Oberflächenanästhesie nur ein Teil der aufgesprühten Menge wirksam wird.

Die Aussage von KRÜGER (28), daß bei 1/4 der Belegung der Gesamtdosis von Tetracain durch eine Oberflächenanästhesie auch die für Ultracain® D-S forte bestehende Höchstdosis um 1/4 gesenkt werden muß, trifft nach Auswertung unserer Versuche nicht zu.

7. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde nach dem Prinzip der akuten Toxizitätsprüfung (55) tierexperimentell überprüft, ob sich die Toxizität des Lokalanästhetikums Ultracain® D-S forte durch vorherige Applikation des Anästhetikums Tetracain ändert.

Die Untersuchungen wurden an 440 weiblichen und männlichen NMRI-Mäusen vorgenommen. Jede Gruppe enthielt gleichviele weibliche und männliche Tiere, um eventuelle geschlechtsspezifische Unterschiede aufzuzeigen.

Eine Versuchsreihe diente zur Bestimmung der LD_{50}.

Für Ultracain® D-S forte ermittelten wir bei intraperitonealer Injektion: $LD_{50♀}$ = 175,6 mg/kg, $LD_{50♂}$ = 158,2 mg/kg. Der Unterschied zwischen $LD_{50♀}$ und $LD_{50♂}$ ist nicht signifikant.

Bei submucöser Injektion von 20 %iger Lösung ergab sich für Tetracain: $LD_{50♀}$ = 24,4 mg/kg, $LD_{50♂}$ = 22,3 mg/kg. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Für Tetracain ergab sich bei intraperitonealer Injektion von 0,5 %iger Lösung: $LD_{50♀}$ = 50,0 mg/kg, $LD_{50♂}$ = 46,2 mg/kg. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Für die weiteren Versuchsreihen wählten wir als Applikationsform für Tetracain die submucöse Injektion in der Mundhöhle.

Die Kombination der LD_{50} von Ultracain® D-S forte mit 20 % (5 mg/kg) bzw. 30 % (7,5 mg/kg) der LD_{50} von Tetracain ergab bei den weiblichen und männlichen Mäusen keine Erhöhung der Toxizität des Lokalanästhetikums. Erst bei der Kombination mit 40 % (10 mg/kg) der LD_{50} von Tetracain ergab sich eine sprunghafte Steigerung der Letalitätsrate (33,3 % bei den weiblichen Mäusen, 50 % bei den männlichen Mäusen).

In einer letzten Versuchsreihe wählten wir für Ultracain® D-S forte die Dosis, bei der gerade keine Sterblichkeit mehr

auftrat (140 mg/kg für weibliche und 130 mg/kg für männliche Tiere).

Als Dosierung für Tetracain wählten wir 40 % der LD_{50} (10 mg/kg) und 25 % der Einzelmaximaldosis (8,4 mg/kg).

Bei den weiblichen Tieren erhöhte sich die Letalitätsrate bei beiden Dosierungen um jeweils ca. 30 %. Bei den männlichen Tieren erhöhte sich die Letalitätsrate bei Vorgabe von 8,4 mg/kg Tetracain auf 10 % und bei Vorgabe von 10 mg/kg Tetracain auf 16,7 %.

Die Additivitätsanalyse unserer Versuche kam zu dem Ergebnis, daß die Annahme additiver Wirkung der beiden verabreichten Präparate Ultracain® D-S forte und Tetracain verworfen werden muß und daß die toxische Wirkung der Kombinationen subadditiv ist.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. AHNEFELD, F.W., H. BERGMANN, C. BURRY, W. DICK, M. HALMAGY, G. HOSSLI, E. RÜGHEIMER: Lokalanästhesie. Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie Bd. 18, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1978

2. BAEDER, C., BÄHR, H., BENOIT, W., DOERR, B.J., ENGELBART, K., HERGOTT, J., KRAMER, M., SCHÜTZ, E., SCHULTES, E., SCHOLZ, J., SPRINGMANN, F.R., WOLF, G.L.: Untersuchungen zur Verträglichkeit von Carticaine, einem neuen Lokalanästhetikum Prakt. Anästh. 9 (1974) 147-152

3. BERNHARDT, H.: Untersuchungen zur sinnvollen Kombination der Terminal- und der Leitungsanästhesie ZWR 78 (1969) 568-569

4. BRACHMANN, F.: Lokale Störungen bei der zahnärztlichen Anästhesie Das deutsche Zahnärzteblatt XX/2 47-49

5. BÜCH, H.P., W. RUMMEL: Lokalanästhetika In: W. FORTH, D. HENSCHLER, W. RUMMEL: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie Wissenschaftsverlag, Bibliographisches Institut Mannheim 1980

6. BURGHARTSWIESER, B.: Toxizitätssteigerung des Lokalanästhetikums Neo-Lidocaton® forte 3 % bei vorheriger Oberflächenanästhesie mit Tetracain Zahnmed. Diss. Tübingen, noch nicht erschienen

7. DUNKER, L.: Experimentelle und klinische Erfahrungen mit dem Gingicain-Spray Zahnärztl. Welt/Reform (1960) 753-756

8. EBERL, R.: Carticaine in der Schmerztherapie Prakt. Anästh. 9 (1974) 157-161

9. EBERT, L.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die anaesthesierende Wirksamkeit einiger Oberflächenanästhetika Med. Diss. Tübingen 1959

10. EEROLA, R.: A comparative study of Carticaine and Prilocaine in Regional Intravenous Analgesis Prakt. Anästh. 9 (1964) 171-175

11. FERGER, P., MARXKORS, R.: Ein neues Anästhetikum in der zahnärztlichen Prothetik Dtsch. zahnärztl. Z. 28 (1973) 87-89

12. FINSTERER, U.: Systematische Komplikationen der zähnärztlichen Lokalanästhesie Freier Zahnarzt 1195 (1977) 95-98

13. FRENKEL, G.: zit. nach HAUNFELDER, D., HUPFAUF, L., KETTERL, W., SCHMUTH, G.: Praxis der Zahnheilkunde Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1978

14. FUSSGÄNGER, R. und SCHAUMANN, O.: zit. nach KILLIAN Lokalanästhesie und Lokalanästhetika Georg Thieme Verlag 1973 2. Auflage, 193-200

15. GOODMAN, L.S., GILMAN, A.G., GILMAN, A.: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Sixth Edition 1980, S. 306 MacMillan Publishing Co. Inc. New York

16. GRÄF, W.: Über die Desinfektion der Einstichstelle bei intraoraler Injektion Das deutsche Zahnärzteblatt XIX (1965) 491-496

17. HEDDERGOTT, R.: Pantocain als Oberflächenanästhetikum Zahnärztliche Rundschau Nr. 35 (1931) 1570-1571

18. HENN, F.: Einige Bemerkungen zu den pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften von Bupivacain
Regionale Anästhesie mit einem Langzeitanästhetikum
hrsg. von NOLTE, H. und MEYER, Z., Thieme Verlag Stuttgart 1971

19. HERRMANN, D.: Die Intoxikation durch Lokalanästhetika in der zahnärztlichen Praxis
ZWR 84. Jahrg. Nr. 14 (1975) 645-649

20. HOFER, H., EBERL, R., ALTMANN, H.:
Pharmakokinetische Untersuchungen mit ^{35}S-markiertem Carticaine
Prakt. Anästh. 9 (1974) 162-164

21. HOLLER, W.: Die anästhetische Wirkung der para-Aminosalicylsäureester und ihre Verwendung in der Lokalanästhesie
Zahnärztliche Welt, 7. Jahrg. Nr. 12 (1952)

22. HOLLER, W.: Die Entgiftungsgeschwindigkeit einiger Lokalanästhetika
Deutsche zahnärztl. Z., 10. Jahrg. Heft 1 (1955) 56-58

23. HOLLER, W.: Die Toxizität einiger Lokalanästhetika und ihre Beeinflussung durch Vasokonstringentien
Deutsche zahnärztl. Z., 7. Jahrg. Heft 20 (1952) 1198-1204

24. KARZEL, K.: Lokalanästhetika und Lokalanästhesie
Dt. Apothekerzeitung, 121. Jahrg. Nr. 4 (1981) 152-160

25. KEIL und RADEMACHER: zit. nach SOEHRING, K. und FRAHM, M.:
Lehrbuch der Anästhesiologie und Wiederbe`ebung
Hrsg. von FREY, R., HÜGIN, W., MAYRHOFER, O.
2. Aufl. (1971) 119-150

26. KEIL und VIETEN: zit. nach JUST
Lehrbuch der Anästhesiologie und Wiederbelebung
Hrsg. von FREY, R., HÜGIN, W., MAYRHOFER, O.
2. Aufl. (1971) 173-182

27. KILLIAN, H.: Die Komplikationen der Lokalanästhesie
Der Anästhesist, Band 10, Heft 10 (1961) 294-302

28. KREBS, R.: zit. nach AHNEFELD, F.W., BERGMANN, H., BURRY, C., DICK, W., HALMAGYI, M., HOSSLI, G., RÜGHEIMER, E.:
Lokalanästhesie. Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie
Bd. 18, Springer Verlag 1978

29. KRÜGER, E.: Dosierungsprobleme bei der Lokalanästhesie in der zahnärztlichen Praxis
Die Quintessenz, Heft 11 (1976) 21-26

30. LASSNER, J.: Zwischenfälle bei der Schmerzbetäubung in der zahnärztlichen Praxis
Der Anästhesist, Band 10, Heft 10 (1961) 189-294

31. LAUBENDER: zit. nach HOHLFELD, R.A.: Komplikationen bei Lokalanästhesie
Med. Mschr. 10. Jahrg., Heft 8 (1956) 503-508

32. LÜLLMANN, H., KUSCHINSKY, G.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1970

33. MAKOWSKI, H.V., REUTHER, J.:
Anästhesie in der Zahnmedizin
Dr. Alfred Hüthig Verlag Heidelberg 1978

34. MAYER, R., A. HUND: Sprays als Oberflächenanästhetika in der Zahnheilkunde
Dtsch. zahnärztl. Z. 31 (1976) 135-138

35. MEYER, J., NOLTE, H.: Die Pharmakologie, Toxikologie und klinische Anwendung langwirkender Lokalanästhetika
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1977

36. MOORE und BRIDENBAUGH: zit. nach LASSNER: Zwischenfälle bei der Schmerzbetäubung in der zahnärztlichen Praxis
Der Anästhesist, Band 10, Heft 10 (1961) 189-194

37. MUSCHAWECK, R., RIPPEL, R.:
Ein neues Lokalanästhetikum (Carticain) aus der Thiophenreihe
Prakt. Anästh. 9 (1974) 135-146

38. NIEDERDELLMANN, H., BORETZKY, H., FRENKEL, G., RUPP, W., WEGN R, G.:
Untersuchungen zur Pharmakodynamik und Verträglichkeit des Lokalanästhetikums Carticain
Dtsch. zahnärztl. Z. 31 (1976) 316-318

39. NOLTE, H., OEHMIG, H. in FREY, R., HÜGIN, W., MAYRHOFER, O.: Lehrbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung
2. Aufl., Springer Verlag 1971

40. RENG, B., AUBERGER, H.G.:
Klinische Doppelblindstudie mit den Lokalanästhetika HOE 40045 (Carticaine) und Lidocaine
Prakt. Anästh. 9 (1974) 175-178

41. RITCHIE, J.M., RITCHIE, B., GREENGARD, P.:
The active structure of local anesthetics
J. Pharmacol. expl. Ther. (1965) 150-152

42. PFEIFER, H.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über Pantocain
Zahnärztl. Welt/Reform, Heft 3 (1960)

43. RUNTE, H.: Toxizitätssteigerung der Lokalanästhetika Xylestesin-S und Xylestesin-F durch Prämedikation von Diazepam (Valium®)
Zahnmed. Diss. Tübingen 1979

44. SCHILLI, W.: Gefäßverengende Zusätze bei Lokalanästhetika-Lösungen
Die Quintessenz der Zahntechnik 12/1976, 2-26

45. SCHNEIDER, H.R.: Ein neues Lokalanästhetikum für die Zahnheilkunde
Schw. Mschr. f. Zahnhk. 86 (1976) 1188-1194

46. SCHOBEL, H.: Erfahrungen mit Carticain in der Mikrochirurgie des Ohres
Prakt. Anästh. 9 (1974) 183-187

47. SCHRÖDER, F.: Die Abhängigkeit der Toxizität der Lokalanästhetika vom Ort der Applikation
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie Band V, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959
127-131

48. SCHROLL, K., ESKICI, A., CARTELLIERI, W.: Klinische Erprobung des Lokalanästhetikums Carticain (Ultracain®) in der zahnärztlichen Chirurgie
Österreichische Zeitschrift für Stomatologie, 75. Jahrg., Heft 7/8 (1978)

49. SCHULTE, W.: Schmerz, Angst und Anästhesie in der Sicht des Patienten
Zahnärztliche Mitteilungen Nr. 18/1967, 869-874

50. SCHULZE-HUSMANN, M.: Experimentelle Erprobung des neuen Lokalanästhetikums Ultracain® in der zahnärztlichen Praxis
Zahnmed. Diss. Bonn 1974

51. SELDIN und RECANT: zit. nach SCHÖN:
Anästhesie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Dtsch. zahnärztl. Z. 15 (1960) 329-341

52. SIEGEL, P.: Veränder ngen der Toxizität des Lokalanästhetikums Ultracain® durch Prämedikation mit Valium®
Zahnmed. Diss. Tübingen 1978

53. SITZMANN, F., LINDORF, H.H.:
Vergleichende experimentelle Reizschwellenmessung der Wirkung des Lokalanästhetikums Ultracain (Carticain)
Dtsch. zahnärztl. Z. 31 (1976) 128-130

54. SONNABEND, E., MASCHINSKI, G.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Toxizität von Carticain und Lidocain
Dtsch. zahnärztl. Z. 31 (1976) 126-127

55. SWOAP, O.F.: zit. nach THER, L.:
Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung
Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. 1965

56. THER, L.: Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. Stuttgart 1965

57. UNKELBACH, H.D., WOLF, T.:
Biometrische Auswertung toxikologischer Potenzierungsprüfungen
in: VOLLMER, J.: Biometrie in der chemisch pharmazeutischen Industrie, Band 2 (1984), Gustav Fischer Verlag Stuttgart

58. VOY, E.D.: Klinische Untersuchungen über die Beeinflussung von Herzfunktion und Kreislauf durch das Lokalanästhetikum Carticain bei Mund-, Kiefer- und Gesichts-chirurgischen Eingriffen
Med. Diss. Tübingen 1979

59. WÖRNER, H.: Zwischenfälle bei der Lokalanästhesie
ZWR, 86. Jahrg. Nr. 2 (1977)
67-60

60. WÖRNER, H., MAYER, R.: Klinische Erfahrungen mit Ultracain
Dtsch. zahnärztl. Z. 31 (1976)
657-660

61. WOLF, T., UNKELBACH, H.D.:
The concept of additivity of drug combinations in the case of quantal response
im Druck

62. WÜNSCHE, W.: Toxizitätssteigerung der Lokalanästhetika Xylocain®-Epinephrin und Xylonest®-Octapressin durch Prämedikation mit Valium®
Zahnmed. Diss. Tübingen 1979

9. ANHANG

Dosis-Umrechnungs-Tabellen

Ultracain® D-S forte

Injektionsmenge in ml

Dosis (mg/kg) → / Mausgewicht ↓	130	140	150	160	170	175
28 g	0,09	0,1	0,105	0,11	0,115	0,12
29 g	0,095	0,1	0,11	0,115	0,12	0,125
30 g	0,1	0,105	0,11	0,12	0,125	0,125
31 g	0,1	0,11	0,115	0,125	0,13	0,13
32 g	0,105	0,11	0,12	0,13	0,13	0,135
33 g	0,105	0,115	0,125	0,13	0,135	0,14
34 g	0,11	0,1	0,3	0,135	0,14	0,145

Dosis (mg/kg) → / Mausgewicht ↓	185	200	220
28 g	0,125	0,14	0,155
29 g	0,13	0,145	0,16
30 g	0,135	0,15	0,165
31 g	0,14	0,155	0,17
32 g	0,145	0,16	0,175
33 g	0,15	0,165	0,18
34 g	0,155	0,17	0,185

Tetracain 20 %

Injektionsmenge in µl

Dosis (mg/kg) → / Mausgewicht ↓	5	7,5	8,4	10	15	20	25	30
28 g	0,7	1,05	1,2	1,4	2,1	2,8	3,5	4,2
29 g	0,725	1,10	1,2	1,45	2,2	2,9	3,65	4,35
30 g	0,75	1,15	1,3	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5
31 g	0,775	1,16	1,3	1,55	2,3	3,1	3,9	4,65
32 g	0,8	1,2	1,3	1,6	2,4	3,2	4,0	4,8
33 g	0,825	1,25	1,4	1,65	2,5	3,3	4,1	4,95
34 g	0,85	1,275	1,4	1,7	2,55	3,4	4,25	5,1

Tetracain 0,5 %

Injektionsmenge in ml

Dosis (mg/kg) → / Mausgewicht ↓	36	40	42	44	48	52	56	60
28 g	0,20	0,22	0,24	0,25	0,27	0,29	0,32	0,34
29 g	0,21	0,23	0,24	0,26	0,28	0,3	0,33	0,35
30 g	0,22	0,24	0,25	0,26	0,29	0,31	0,34	0,36
31 g	0,22	0,25	0,26	0,27	0,3	0,32	0,35	0,37
32 g	0,23	0,26	0,27	0,28	0,31	0,33	0,36	0,38
33 g	0,24	0,26	0,28	0,29	0,32	0,34	0,37	0,4
34 g	0,24	0,27	0,29	0,3	0,33	0,35	0,38	0,41

10. LEBENSLAUF

	Bernadette Hunsicker-Burghartswieser geb. Glas
17.6.1954	Geburt Geburtsort: Homburg/Saar Vater: Waldemar Glas Mutter: Emilie Glas geb. Metzinger
1961 - 1966	kath. Volksschule in Jägersburg
1966 - 1971	Kreisrealschule in Homburg
1971 - 1973	Wirtschaftswissenschaftliches Gymnasium in Saarbrücken
1973 - 1975	Saarpfalz-Gymnasium in Homburg
14.5.1975	Erwerb des Reifezeugnisses
SS 1976 - WS 1977/78	Studium der Chemie an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken
SS 1978	Beginn des Studiums der Zahnheilkunde an der Universität Tübingen
23.3.1979	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
13.3.1981	Zahnärztliche Vorprüfung
12.12.1983	Zahnärztliche Prüfung
21.12.1983	Approbation als Zahnärztin